

DER EINFLUSS VON DEXTRAN, POLYVINYLPYRROLIDON UND EIWEISS
AUF DEN KALIUMVERLUST
WÄHREND DER PERFUSION MENSCHLICHER PLAZENTARGEFÄSSE

von

GERNOT BAUER

1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Universitäts-Frauenklinik
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
Direktor: Professor Dr. Thomsen

DER EINFLUSS VON DEXTRAN, POLYVINYLPYRROLIDON UND EIWIESS
AUF DEN KALIUMVERLUST
WÄHREND DER PERFUSION MENSCHLICHER PLAZENTARGEFÄSSE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

GERNOT BAUER

aus Aschersleben/Krs. Bernburg

MAINZ 1967

Dekan: Professor Dr. Diethelm

Referent: Professor Dr. Thomsen

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Juli 1967



INHALT

	Seite
1. Einleitung	1 - 23
a) Entwicklung der Perfusionstechnik unter Berücksichtigung der verwendeten Perfusionsflüssigkeiten	1 - 17
b) Kurzer Abriß über den Sauerstoffverbrauch der menschlichen Plazenta	8 - 13
c) Entwicklungsgeschichte der menschlichen Plazenta	13 - 14
d) Anatomischer Bau und Feinbau der reifen menschlichen Plazenta	14 - 16
e) Die Hämodynamik der menschlichen Plazenta ..	16 - 18
f) Die Permeabilität der menschlichen Plazenta ...	18 - 22
g) Die endokrinen Funktionen der menschlichen Plazenta	22 - 23
2. Material und Methode	23 - 28
a) Beschreibung der Perfusionsapparatur	23 - 25
b) Durchführung der Versuche	25 - 26
c) Zusammensetzung der Perfusionsflüssigkeiten ...	26 - 28
3. Ergebnisse	28 - 30
4. Diskussion	31 - 36
5. Zusammenfassung	36 - 37
6. Literatur	38 - 48

Die Perfusion isolierter oder in situ belassener tierischer Organe stellt seit langem in der experimentellen medizinischen und biologischen Forschung eine Methode dar, mit deren Hilfe man annähernd physiologische Verhältnisse erreichen kann, um in die Physiologie und Reaktionsweise lebender Organe Einblick zu gewinnen. Die so gewonnenen Erkenntnisse ermöglichen es, in etwa Rückschlüsse auf die Funktionen der menschlichen Organe zu ziehen.

Will man in die Funktionen der menschlichen Plazenta näheren Einblick gewinnen, so kann man auf das Tierexperiment zurückgreifen, um den foetalen und materalen Kreislauf der intakten, in utero belassenen Plazenta mit blutisotonischen Lösungen zu durchströmen. Allerdings darf man für derartige Versuche nur Tiere verwenden, von deren Plazenten man auf Grund ihrer morphologischen Struktur vergleichbare Stoffwechselvorgänge voraussetzen kann. Die Perfusion der kurz nach der Geburt ausgestoßenen menschlichen Plazenta bietet sich als weitere Möglichkeit der Forschung an, wodurch man den Umweg über das Tierexperiment vermeidet, aber den Nachteil in Kauf nimmt, daß sich der materale Anteil der Plazenta als große Wundfläche präsentiert und sich die Perfusion auf das foetale Gefäßbett beschränken muß. Seit etwa 5 Jahrzehnten führt man auf dem Gebiete der experimentellen medizinischen Forschung Perfusionen isolierter menschlicher Plazenten mit blutisotonischen Lösungen durch, um die Reaktionen des foetalen Gefäßbettes der Plazenta auf chemische, physikalische und thermische Reize kennenzulernen.

Ähnliche Gesichtspunkte verfolgte SCHMITT (123) im Jahre 1922 in seiner Arbeit, in der er sich mit Perfusionsversuchen an isolierten menschlichen Plazenten befaßte. Hier erläutert er auch seine Perfusionstechnik, deren Prinzip andere Wissenschaftler, die sich mit gleichgelagerten Versuchen befaßten, in etwa übernahmen. Schmitt durchtrennte die Nabelschnur wenige Zentimeter vor ihrer placentaren Insertion, ligierte eine Nabelschnurarterie und kanülierte mit Hilfe einer Glaskanüle die andere Nabelschnurarterie und die Nabelschnurvene. Die Plazenta befand sich in einem Wasserbad von 38°C konstanter Temperatur. Aus einem Meter Höhe floß Ringerlösung von 37°C in die Nabelschnurarterie, gleichzeitig erfolgte die Messung der ausfließenden Perfusionsflüssigkeit aus der Vena umbilicalis. Mit diesen Versuchsbedingungen prüfte Schmitt das Verhalten der foetalen Plazentargefäße gegenüber einiger Pharmaka sowie ihre Reaktionen auf chemische und thermische Reize.

In einer anderen Arbeit berichtete SCHMITT (124), daß sich bei Erhöhung des Sauerstoffgehaltes in der Perfusionslösung die foetalen Blutgefäße kontrahieren und sich auch völlig verschließen können. Er findet außerdem, daß pH-Werte

der Perfusionsflüssigkeit, die im alkalischen Bereich liegen, zur Kontraktion der foetalen Plazentargefäße führen, während pH-Werte im sauren Bereich eine Dilatation bewirken. Es gelingt ihm jedoch nicht, nervöse Elemente an den foetalen Plazentargefäßen nachzuweisen.

RECH (113) untersuchte in einer Arbeit aus dem Jahre 1924 den Eigenstoffwechsel und den Sauerstoffverbrauch der menschlichen Plazenta. Bei ihm schwankt die Zeit vom Partus bis zum Anschluß der Plazenta an die Perfusionsapparatur von 1/4 Stunde bis zu 15 Stunden. Rech trennte die Nabelschnur kurz vor ihrer Insertion an der Plazenta ab und versorgte die drei Gefäße des verbliebenen Nabelschnurrestes mit Glaskanülen. Die Plazenta befand sich in einem Wasserbad, dessen Temperatur ein elektrisches Kontaktthermometer auf 38°C konstant hielt. Zur Erzeugung des Strömungsdruckes verwendete Rech eine Luftpumpe. Ein Sicherheitsventil verhinderte, daß der Perfusionsdruck 12 mm Hg überschritt. Als Perfusionsflüssigkeit diente zur Hälfte mit Ringerlösung verdünntes, defibriniertes Rinderblut. Rech spülte etwa 15 bis 30 Minuten das in der Plazenta enthaltene kindliche Blut mit Ringerlösung aus. Währenddessen erfolgte die Arterialisierung der Perfusionsflüssigkeit durch Einleiten von Druckluft und 20minütigem Schütteln. Vom Beginn der Perfusion ab ließ Rech erst einige Zeit verstreichen, ehe er die Gasanalysen vornahm. Hierzu benutzte er zwei Barcroftsche Blutgasanalysenapparate. Während der Abnahme aus dem Durchströmungsapparat und bei Vornahme der Gasanalysen kam die Perfusionsflüssigkeit mit der umgebenden Luft nicht in Berührung. Rech bestimmte jeweils den Sauerstoffgehalt der Erythrocyten im zufließenden und abfließenden Perfusat. Hierbei konnte er auch feststellen, daß sich die Durchströmungsflüssigkeit bei Passage durch die Plazenta infolge von Transsudation aus den Kapillaren konzentrierte, also etwas dickflüssiger wurde. Die ermittelten Sauerstoffwerte korrigierte Rech auf Verhältnisse bei 0°C und 760 mm Luftdruck und stellte so einen Sauerstoffverbrauch der menschlichen Plazenta von 0,36 bis 0,91 ml pro kg Organgewicht und Minute fest. Diese gefundenen Werte bezogen sich aber nur auf den foetalen Plazentaranteil, der ungefähr 4/5 des Gesamtgewichtes der Plazenta umfaßt. Da aber auch der materne Anteil der Plazenta, dessen Perfusion sich in vitro als unmöglich erweist, eine bestimmte Menge Sauerstoff verbraucht, schätzte Rech den Sauerstoffverbrauch der gesamten Plazenta auf 0,71 ml pro kg Organgewicht und Minute im Mittel. Einen Einfluß der Durchströmungsgeschwindigkeit auf die Sauerstoffaufnahme des Gewebes lehnte Rech ab.

KÜSTNER und SIEDENTOPF (77) beurteilten in ihrer 1929 veröffentlichten Arbeit Ergebnis und Technik der Versuche von Rech sehr kritisch. Sie zitieren

Müller und Dittler, welche anhand ihrer Versuche feststellten, daß artfremdes Blut als Gift auf Organe und Gefäße sowie kontraktionserregend wirkt. Ähnliche Eigenschaften schreiben sie auch arteigenem, defibriniertem Blut zu. Allein daraus läßt sich schon der niedrige Sauerstoffverbrauch, den Reich in seinen Versuchen konstatiert hatte, erklären. Küstner und Siedentopf stellten daher für Perfusionsversuche folgende Forderungen auf:

1. Verwendung möglichst frischen Versuchsmaterials;
 2. Durchströmung mit einer Flüssigkeit, die dem durchströmten Organ gegenüber indifferent ist, also allenfalls Ringerlösung, am besten artgleiches Blut, auf keinen Fall artfremdes Blut;
 3. Durchströmung unter Einhaltung physiologischer Bedingungen wie Körpertemperatur, reichliche Sauerstoffversorgung und natürliche Stromrichtung.
- Dauert die Unterbrechung der Zirkulation eines Organes bis zur Einleitung der künstlichen Perfusion länger als 20 bis 30 Minuten und sorgt man nicht rechtzeitig für eine starke Abkühlung des betreffenden Organs, so können bestimmte Zellschädigungen auftreten, worüber das starke Absinken des Sauerstoffumsatzes Aufschluß gibt. Deshalb beschleunigten Küstner und Siedentopf bei ihren Versuchen die Ausstoßung der Plazenta durch Anwendung des Gabastouchschen Verfahrens (Auffüllung der Plazenta mit physiologischer Kochsalzlösung zwecks Lösung). Durch die intrauterine Ausspülung vermieden Küstner und Siedentopf die Thrombosierung des in der Plazenta zurückbleibenden Blutes und erreichten damit eine Durchströmung aller Cotyledonen. Als Perfusat verwendeten sie mit Natriumcitrat ungerinnbar gemachtes menschliches Blut, welches sie 1 : 1 mit Ringerlösung verdünnten. Blutgruppen fanden keine Beachtung. Das Stromvolumen betrug 118 ml pro Minute, der Perfusionsdruck 110 bis 190 mm Hg, ein sehr hoher Druck, wenn man bedenkt, daß der Druck des foetalen Blutes in den Nabelarterien nur 48 mm Hg beträgt. Küstner und Siedentopf führen als Ursache hierfür den inneren Widerstand ihrer Apparatur an. Diese Apparatur beschrieben die Verfasser in einer vorangehenden Arbeit (76), die sie gleichfalls im Jahre 1929 veröffentlichten. Eine Dale-Schuster-Pumpe bildet das Herzstück der Perfusionsapparatur nach Küstner und Siedentopf. Diese Pumpe saugt aus einem Arterialisierungsgefäß über einen Gummischlauch und einen dazwischengeschalteten Gerinnselfänger die Perfusionsflüssigkeit an und pumpt sie durch eine Heizschlange in ein Reservoir. Von dort gelangt das Perfusat über einen weiteren Gummischlauch mit eingebautem Gerinnselfänger durch die beiden Nabelarterien in die Plazenta. Über die Nabelvene fließt die Durchströmungsflüssigkeit in das Arterialisierungsgefäß wieder zurück. Das den Perfusionsdruck messende Manometer befindet sich an der Stelle, wo sich der Gummischlauch in zwei

kleinere Schläuche gabelt, deren Enden durch zwei Glaskanülen mit den beiden Nabelarterien verbunden werden. Aus dem geschilderten Aufbau der Perfusionsapparatur ersieht man, daß zwischen der Dale-Schuster-Pumpe und der Plazenta nur der Gummischlauch mit dem dazwischengeschalteten Gerinnsel-fänger den inneren Widerstand der Apparatur heraufsetzen können. Die Behauptung, daß der innere Widerstand ihrer Apparatur den hohen Perfusionsdruck von 110 bis 190 mm Hg erfordere, erhärteten Küstner und Siedentopf durch ein Experiment, in welchem sie die Plazenta durch ein Glasrohr ersetzten. Hier sank der Druck nur auf Werte, die zwischen 80 und 120 mm Hg lagen. Trotzdem bleiben in dieser Frage Zweifel, den NYBERG und WESTIN (103) fanden 1957 in ihrer Arbeit, daß Natriumcitrat auf die Gefäße des foetalen Teiles der Plazenta kontraktionserregend wirkt. Diese Tatsache zwingt den Experimentator, den Perfusionsdruck heraufzusetzen, damit das Stromvolumen nicht auf zu geringe Werte absinkt. Nach dem Hagen-Poiseulleschen Gesetz beeinflußt auch die Viskosität der Perfusionsflüssigkeit die Höhe des inneren Widerstandes. Während Küstner und Siedentopf mit Natriumcitrat ungerinnbar gemachtes und zur Hälfte mit Ringerlösung verdünntes menschliches Blut verwendeten, benutzten Nyberg und Westin unverdünntes menschliches Blut, dem sie anstelle von Natriumcitrat Heparin zusetzten. Die Perfusionsapparaturen von Küstner und Siedentopf einerseits und von Nyberg und Westin andererseits unterschieden sich in ihrem Aufbau nur unwesentlich. Unter etwa gleichen experimentellen Bedingungen kommen Nyberg und Westin auf ein Stromvolumen von 50 ml pro Minute bei einem Perfusionsdruck von 60 mm Hg, dagegen Küstner und Siedentopf auf 118 ml Stromvolumen pro Minute bei einem Perfusionsdruck zwischen 110 bis 190 mm Hg. Aus diesem Vergleich ergibt sich, daß Nyberg und Westin den Perfusionsdruck erheblich heraufsetzen mußten, um auf das gleiche Stromvolumen von 118 ml pro Minute zu kommen. KÜSTNER und SIEDENTOPF (77) errechneten in ihrer zuerst erwähnten Arbeit ein Stromvolumen für den foetalen Anteil der Plazenta von 125 ml pro Minute, während HASELHORST (57) in einer 1929 veröffentlichten Arbeit durch intrauterine Messungen einen Blutdruck von 68 mm Hg in den Nabelarterien feststellte. Als Beispiel sei noch die Arbeit von TROEN und GORDON (145) aus dem Jahre 1958 erwähnt. Auch sie mußten einen unphysiologischen Perfusionsdruck von 220 mm Hg bei ihren Versuchen aufwenden, um das physiologische Stromvolumen von 150 bis 220 ml pro Minute zu erreichen.

Aus dem bisher Dargelegten muß man folgern, daß es bei Plazentaperfusionen in vitro bestimmte Faktoren gibt, die dem Bemühen, physiologische Druckverhältnisse und Stromvolumina in den Nabelschnurarterien und damit im foetalen placentaren Gefäßbett herzustellen, entgegenwirken. Das von Nyberg

und Westin erwähnte Natriumcitrat mag ein Beispiel hierfür sein. Darüber hinaus muß man noch annehmen, daß in utero hinsichtlich der foetalen placentaren Gefäße andere hämodynamische Verhältnisse als in vitro herrschen.

KÜSTNER und SIEDENTOPF (77) bestimmten nach der Methode von van Slyke den Sauerstoffgehalt der durch die beiden Nabelarterien zufließenden und durch die Nabelvene der Plazenta abfließenden Perfusionsflüssigkeit. Unter der Berücksichtigung, daß die Durchströmungsflüssigkeit während der Plazentapassage eine Eindickung erfährt, ermittelten sie einen Sauerstoffverbrauch der Plazenta von 12,07 ml pro kg Organgewicht und Minute.

RUNGE, BAUR und HARTMANN (119) untersuchten 1929 in einer Arbeit die Wirkungen verschiedener Perfusionsflüssigkeiten auf die foetalen placentaren Gefäße. Sie perfundierten isolierte menschliche Plazenten und verwendeten als Perfusionsflüssigkeit gepufferte und auf pH 7,5 eingestellte Tyrodelösung, der sie Humanserum oder Gummi arabicum zusetzten. Eine Giftwirkung der zugefügten großmolekularen Substanzen auf die foetalen Gefäße konnten Runge und Mitarbeiter nicht feststellen. Wie vorher schon Schmitt, gelang es ihnen nicht, nervöse Elemente an den foetalen Plazentargefäßen nachzuweisen.

Um mögliche Fehlerquellen durch bakterielle Verunreinigungen während der Perfusion isolierter menschlicher Plazenten auszuschließen, begannen manche Autoren, die Asepsis und die Antisepsis in ihre Versuchstechnik einzuführen.

CHESLEY, ALTER und CITY (17) untersuchten 1951 in ihrer Arbeit die Auswirkungen sehr geringer Durchströmungsgeschwindigkeiten auf menschliches placentares Gewebe. Sie perfundierten unter aseptischen Bedingungen die foetale Seite von Cotyledonen menschlicher Plazenten mit einer Lindbergh-Pumpe. Chesley und Mitarbeiter verwendeten nur Plazenten, die bei Kaiserschnittoperationen anfielen. Als Durchströmungsflüssigkeit diente Tyrodelösung mit 15 bis 30%igem Zusatz von Humanserum. Die Lindbergh-Pumpe dient als Ersatz für das foetale Herz. Ihre Pumpfrequenz betrug unter normalen physiologischen Bedingungen 86 bis 90 "Schläge" pro Minute, der Perfusionsdruck in der "Systole" 90 und in der "Diastole" 50 mm Hg. Verminderte man die Pumpfrequenz und damit den Perfusionsdruck auf sehr minimale Werte, so erzeugte man damit eine künstliche Ischämie der Plazenta. Die Versorgung des placentaren Gewebes mit dem im Perfusat angereicherten Sauerstoff und mit der dem Perfusat zugesetzten Glukose blieb aus. Chesley und Mitarbeiter fanden, daß bei künstlicher Ischämie der Plazenta die aus der Vene des Cotyledo

ausfließenden Perfusate toxisch wirken. Außerdem stellten sie eine zunehmende Permeabilität des foetalen plazentaren Gefäßbettes fest. Zum Nachweis der Toxizität wurden die Perfusate nach vorheriger Filtration durch ein Seitz-Berkefeld-Filter Kaninchen und Hunden intravenös injiziert.

NYBERG und WESTIN (103) untersuchten in ihrer Arbeit aus dem Jahre 1957 den Einfluß der Sauerstoffspannung und einiger Pharmaka auf die foetalen Gefäße der menschlichen Plazenta. Sie perfundierten isolierte menschliche Plazenten zunächst auf Ringer-Glukose-Lösung, die 5 mg Heparin pro 100 ml enthielt und mit 93,5% Sauerstoff und 6,5% Kohlendioxyd begast wurde, um das foetale Blut auszuwaschen. Anschließend erfolgte die Perfusion mit menschlichem Blut, welches 1 bis 2 Stunden vor Versuchsbeginn aus der Kubitalvene eines Mannes entnommen wurde. Nyberg und Westin verwendeten nur Rh+ Blut der Gruppe 0, welchem sie 10 mg Heparin pro 100 ml zusetzten. Sie verhinderten die Sedimentation der Blutzellen durch Schütteln. Während der Versuche blieben die Hämatokritwerte normal, eine Hämolyse trat nicht auf. Die Perfusionen erfolgten mit an der Nabelschnurarterie gemessenem, konstantem Druck oder unter Aufrechterhaltung eines konstanten Stromvolumens. Während der Perfusionen mit konstantem Stromvolumen, das 50 ml pro Minute betrug, lag der durchschnittliche Druck um 60 mm Hg. Während ihrer Versuche führten Nyberg und Westin Messungen über eine Volumenzunahme oder eine Volumenabnahme der Plazenta durch. Wurde Ringer-Glukose-Lösung über einige Zeit perfundiert, traten Oedeme auf, die zu einer Volumenzunahme führten. Trotz Filtration des Perfusates bildeten sich vereinzelt kleine Blutkoagula, welche die Nabelschnurarterien teilweise oder ganz verschlossen. Daraus ergibt sich nun eine erhebliche Verkleinerung des Gefäßquerschnittes, wobei sich gleichzeitig nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz der Perfusionsdruck erhöht. Trotz des erhöhten Perfusionsdruckes nahm das Stromvolumen doch etwas ab, so daß die foetalen Plazentargefäße eine geringere Perfusatmenge in ihrem Lumen umschlossen, wodurch sich auch das Gesamtvolumen der Plazenta verminderte. Bei Verschuß der Nabelschnurvene durch Blutgerinnsel erfolgte gleichfalls aus schon obengenannten Gründen eine Erhöhung des Perfusionsdruckes. Da aber beide Nabelschnurarterien durchgängig sind, kann die Perfusionsflüssigkeit ungehindert in das foetale plazentare Gefäßnetz eindringen, staut sich jedoch vor der abführenden Nabelschnurvene. Durch diesen Rückstau erweitern sich die foetalen Plazentargefäße beträchtlich, es kommt zu einer makroskopisch sichtbaren Volumenzunahme der Plazenta. Bei Oedem oder Undichtigkeit der Plazenta nahm das Stromvolumen ab, während Perfusionsdruck und Plazentavolumen linear anstiegen. Die eben geschilderten Veränderungen sind beträchtlich und langanhaltend, entweder sie normalisieren

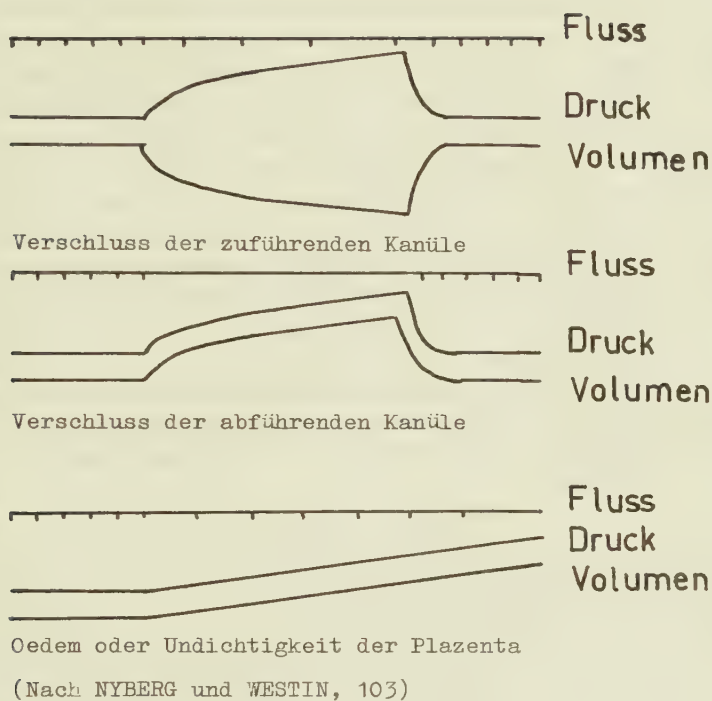


Abb.1

sich plötzlich oder das Stromvolumen sinkt auf kaum meßbare Werte ab. Variierte man den Perfusionsdruck während eines Versuches in kaum merklichen Grenzen, so erfolgten schon erhebliche Veränderungen bezüglich des Stromvolumens. Bekanntlich verwendeten Nyberg und Westin menschliches Blut als Durchströmungsflüssigkeit. So erschien es ihnen von besonderem Interesse, festzustellen, ob eine Schädigung der Erythrocyten infolge der Passage durch das foetale plazentare Gefäßbett vorlag. Liegt eine solche Schädigung vor, so tritt Kalium aus den Erythrocyten in das Blutplasma über. Nyberg und Westin stellten aber fest, daß der Austritt von Kalium aus den roten Blutzellen in das Plasma während der kurzen Perfusionszeit unbedeutend blieb. Diesbezügliche Daten gaben beide Autoren in ihrer Arbeit nicht an. Setzte man dem Perfusionsblut anstatt Heparin Natriumcitrat zur Gerinnungshemmung zu, so erfolgte während der Versuche eine Drucksteigerung bis über 250 mm Hg. Man sollte Citratblut für physiologische Versuche, soweit sie die Plazenta betreffen, nicht verwenden. Nyberg und Westin bestimmten nach der Methode von van Slyke den Sauerstoffgehalt des Perfusionsblutes vor und nach der Passage durch die Plazenta. Dabei errechneten sie einen Sauerstoffverbrauch der Plazenta von $3,7 \pm 0,9$ ml pro kg Organgewicht und Minute. Nach Meinung der Autoren stimmt dieser Wert mit dem des Sauerstoffverbrauchs ruhender tierischer Skelettmuskulatur überein.

TROEN und GORDON (145) perfundierten in ihrer Arbeit aus dem Jahre 1958 isolierte menschliche Plazenten mit einer Tyrodelösung, welcher sie Penicillin und Streptomycin zusetzten, um Fehlerquellen durch bakterielle Verunreinigungen auszuschließen. Das Perfusat wurde mit Carbogen begast, der pH um 7,4 und die Temperatur um 37 bis 38°C konstant gehalten. Das Stromvolumen während der Versuche betrug 150 bis 200 ml pro Minute. Die Perfusionen dauerten jeweils 8 Stunden. In der ersten Stunde der Perfusion verzeichneten Troen und Gordon eine Zunahme der Kaliumkonzentration in der aus der Plazenta abfließenden Durchströmungsflüssigkeit bedingt durch die Hämolyse des in der Plazenta zurückgehaltenen Blutes. Während der nächsten 4 Stunden der Perfusion trat eine leichte Abnahme der Kaliumkonzentration auf, gefolgt von einem kaum merklichen Anstieg in der letzten Stunde. Als Ursache des leichten Kaliumanstieges in der Perfusionsflüssigkeit geben beide Autoren eine erhöhte Durchlässigkeit der Plazentazellen für Kalium an. Ihrer Ansicht nach stellt die in der letzten Stunde der Perfusion auftretende Erhöhung der Kaliumkonzentration im Perfusat ein Kriterium für einen beginnenden Zellschaden dar. Ein weiteres Kriterium der Lebensfähigkeit der Plazenta, die Citratoxydation, blieb während der 8stündigen Perfusionszeit erhalten.

GOERKE, McKEAN und MARGOLIS (45) führten 1961 Untersuchungen an isolierten menschlichen Plazenten mit Hilfe der Perfusionsmethode durch. Die perfundierten nur Plazenten, die durch eine Sectio casaria erhalten wurden, um bakterielle Verunreinigungen zu vermeiden. Die ersten Perfusionen führten sie mit heparinisiertem foetalem Nabelblut durch. Bei jedem Versuch erfolgte innerhalb einer Stunde eine durch Zelltrümmer verursachte Verstopfung der foetalen Kapillaren. Dadurch nahm der Wassertransport vom foetalen in den mütterlichen Kreislauf der Plazenta merklich zu. Ursache dieser Komplikation war das zurückgebliebene Fibrinogen. Deshalb mußte das Blut zuerst mit Fibrinolyse vorbehandelt werden. Die Untersuchungen von Goerke und Mitarbeitern ergaben, daß Erythrocyten oder Hämoglobin für eine adäquate Sauerstoffbeatmung der Plazenta während der Perfusion unwesentlich sind. Die Verfasser bemerken, daß die Löslichkeit von Sauerstoff in Ringerlösung von 37°C 23,8 ml pro Liter beträgt, so daß eine Flüssigkeitsmenge von 74 ml pro Minute für die Versorgung eines 500 g schweren Organs angemessen ist. Ihrer Rechnung legten Goerke und Mitarbeiter die Untersuchungen von Nyberg und Westin über den Sauerstoffverbrauch der Plazenta, welcher $3,7 \pm 0,9$ ml pro kg und Minute beträgt, zugrunde. Ob dieser Wert für die menschliche Plazenta unbedingte Gültigkeit besitzt, sei dahingestellt. Wir werden im folgenden Abschnitt auf dieses Problem näher eingehen. In ihrer Untersuchung führten Goerke und Mitarbeiter weitere Perfusionen mit einem Perfusat durch, das pro Liter 80 ml eines Gewebekulturmediums und 50 g Humanalbumin in physiologischer Salzlösung enthielt. Dem Perfusat setzten sie Penicillin und Streptomycin zu, um ein Bakterienwachstum zu unterbinden. Als Kriterium der Lebensfähigkeit der Plazenta sahen Goerke, McKean und Margolis die Menge des Glukoseverbrauchs an, die während der 12stündigen Perfusionen in etwa konstant blieb. Die durchschnittliche Menge des Glukoseverbrauchs betrug 1 g pro 1 kg Naßgewicht in der Stunde. Bei ihren Versuchen beobachteten die Verfasser einen stetigen pH-Abfall des Perfusates, bedingt durch die im Stoffwechsel der Plazenta anfallenden organischen Säuren. Dem beinahe parallel erfolgte ein Anstieg der Kaliumkonzentration im Perfusat.

Viele Autoren, die sich mit der Durchströmung menschlicher Plazenten in vitro befassen, werfen in ihren Arbeiten die Frage nach dem Sauerstoffverbrauch der Plazenta auf. Von der Versorgung des künstlich durchströmten Gewebes mit Sauerstoff hängen Lebensfähigkeit und Funktionstüchtigkeit der Zellen ab, denn nur unter diesen Voraussetzungen kann man exakte Versuchsergebnisse erwarten. Überblickt man die Literatur, die sich mit dem Sauerstoffbedarf der menschlichen Plazenta befaßt, so fällt auf, daß viele Autoren zu den unterschiedlichsten Ergebnissen gelangten. Als Ursache für diesen Umstand

müssen die verschiedenen Methoden und Versuchsbedingungen, mit denen man den Sauerstoffverbrauch der menschlichen Plazenta bestimmte, angesehen werden. Manche Autoren bedienen sich bei der Feststellung des Sauerstoffverbrauchs der Perfusionsmethode. Hier kann an der isolierten Plazenta ohnedies nur das foetale Gefäßsystem durchströmt werden, eine genaue Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs des materalen Anteils der Plazenta bleibt also ausgeschlossen. Man könnte hier einwenden, ob nicht eine Sauerstoffversorgung der materalen Seite der Plazenta von den foetalen Gefäßen aus erfolgen kann. KYANK (78) konnte zeigen, daß bei Tod des Foeten die Plazenta nicht abstirbt. Demzufolge versorgt der materalen Teil auch den foetalen Teil der Plazenta mit Sauerstoff. Ob die Möglichkeit einer Umkehrung der Verhältnisse besteht, also eine Sauerstoffversorgung des materalen Anteils von den foetalen placentaren Gefäßen aus, muß offen bleiben. Bei der Perfusionsmethode mißt man den Sauerstoffgehalt der Perfusionsflüssigkeit, bevor sie durch die beiden Nabelschnurarterien in die foetalen placentaren Gefäße fließt. Anschließend bestimmt man den Sauerstoffgehalt der durch die Nabelschnurvene abfließenden Durchströmungsflüssigkeit. Die Sauerstoffbestimmungen des zu- und abfließenden Perfusates erfolgen zumeist nach der Methode von van Slyke oder nach Barcroft-Haldane. Mit dieser Methode fanden RECH (113) einen Sauerstoffverbrauch der menschlichen Plazenta von 0,36 bis 0,91 ml pro kg Organgewicht und Minute, KÜSTNER und SIEDENTOPF (77) von 12,07, NYBERG und WESTIN (103) von $3,7 \pm 0,9$ ml pro kg Organgewicht und Minute. Eine andere Methode zur Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs menschlicher und tierischer Gewebe schuf Otto Warburg. Bei diesem Verfahren entnimmt man dem lebenden Organismus Gewebstücke, schneidet sie in feine Scheiben und bringt sie sofort in eine Ernährungsflüssigkeit, die sich in einer abgeschlossenen Glasflasche befindet. Über der Ernährungsflüssigkeit herrscht eine mit Sauerstoff gesättigte Atmosphäre. Die Sauerstoffkonzentration ist genau bekannt. Setzt man nun die Glasflasche mit dem in ihr befindlichen Gewebsschnitt einer dem Gewebsschnitt adäquaten Temperatur aus, so kann man anschließend seinen Sauerstoffverbrauch und seine Kohlendioxidproduktion quantitativ genau ermitteln. Die mit diesem Verfahren gefundenen Ergebnisse können, ähnlich wie die Perfusionsmethoden, nicht vollständig befriedigen. Jede Zerstückelung lebenden Gewebes bedeutet eine teilweise Zerstörung seiner Struktur, was sich auf die Lebensvorgänge nachteilig auswirkt. Zudem fehlen in vitro die hormonellen und nervösen Einflüsse, schließlich ersetzt auch die derzeit beste Ernährungsflüssigkeit nicht die in vivo herrschenden idealen physiologischen Verhältnisse. Daraus kann man schon erkennen, daß auch die Autoren, die mit Hilfe des

Warburgschen Verfahrens den Sauerstoffverbrauch der Plazenta bestimmten, zu recht unterschiedlichen Ergebnissen gelangten. Die voneinander abweichenden Vorbehandlungsmethoden der Gewebsschnitte, die verschiedene Zusammensetzung der Ernährungsflüssigkeiten und die unterschiedlichen Meßmethoden seien als Gründe hierfür angeführt.

KYANK (78) benutzte bei seinen 1954 durchgeführten Untersuchungen über den Sauerstoffverbrauch der menschlichen Plazenta das Warburgsche Verfahren und ermittelte einen QO_2 (QO_2 ist der Atmungsquotient ausgedrückt in mm^3 verbrauchten Sauerstoffs pro mg trockenen Gewebes pro Stunde) bei unreifen, im 2. bis 4. Monat geborenen Plazenten von 6,6 und bei reifen Plazenten von $2,8 \pm 0,1$.

Ferner beobachtete er eine Verminderung des QO_2 mit dem Fortschreiten des Gestationsalters. Mit dem gleichen Verfahren erhielten FRIEDMANN und SACHTLEBEN (39) 1960 einen Wert für den QO_2 der reifen Plazenta von $2,02 \pm 0,03$. GHILAIN und DEBLOIS (44) bestimmten 1961 in ihrer Untersuchung mit dem Verfahren nach Warburg einen QO_2 von 1,58 für die reife Plazenta. In ihrer Arbeit veröffentlichten sie auch eine Tabelle, die eine Anzahl von QO_2 -Werten für die reife menschliche Plazenta enthält, die von mehreren Autoren ermittelt wurden. Interessehalber sei diese Tabelle kurz aufgeführt:

Autor	QO_2 ($mm^3 O_2$ /mg Trockengewicht/Std.)
Mac Kay	1,1
Wang	1,7
Villee	1,9
Page	2,0
Friedmann	2,02
Kyank	2,8
Hellmann	3,0
Domany	3,3

Vergleicht man die mit der Perfusionsmethode ermittelten Werte für den Sauerstoffverbrauch der reifen menschlichen Plazenta mit jenen, die mit Hilfe des Verfahrens von Warburg bestimmt wurden, so ergibt sich folgendes Bild:

Perfusionsmethode

Autor	QO ₂ (mm ³ O ₂ /mg Trockengewicht/Std.)
RECH (113)	0,186 bis 0,440
NYBERG und WESTIN (103)	1,8± 0,43
KÜSTNER und SIEDENTOPF (77)	5,76

Verfahren nach O. Warburg

Autor	QO ₂ (mm ³ O ₂ /mg Trockengewicht/Std.)
GHILAIN und DEBLOIS (44)	1,58
FRIEDMANN und SACHTLEBEN (39)	2,02± 0,03
KYANK (78)	2,8± 0,1

Zum Zwecke des Vergleichs und zur Vervollständigung seien die Autoren mit den von ihnen ermittelten QO₂-Werten aus der in der Arbeit von GHILAIN und DEBLOIS (44) veröffentlichten Tabelle aufgeführt:

Autor	QO ₂ (mm ³ O ₂ /mg Trockengewicht/Std.)
Mac Kay	1,1
Wang	1,7
Villee	1,9
Page	2,0
Hellmann	3,0
Domany	3,3

Da RECH (113), NYBERG und WESTIN (103) sowie KÜSTNER und SIEDENTOPF (77) den Sauerstoffverbrauch stets in ml pro kg Organgewicht und pro Minute angaben, mußte diese Dimension erst in mm³ pro mg Trockengewicht und pro Stunde umgerechnet werden. Im Rahmen dieser Arbeit bestimmten wir mehrfach das Trockengewicht menschlicher Plazenten. Wir schnitten einen kleinen Würfel aus dem Plazentagewebe heraus und bestimmten sofort mit einer Sartorius-Analysenwaage sein Naßgewicht. Anschließend wurde das Gewebsstück in einem Trockenschrank bei 70-80°C inkubiert und nach 24 Stunden mit der Analysenwaage gleichen Types erneut gewogen. Wir wieder-

holten diesen Vorgang solange, bis keine weitere Gewichtsabnahme eintrat. Dabei zeigte es sich, daß im Durchschnitt das getrocknete Plazentagewebe ein etwa 8faches niedriges Gewicht als das normale Plazentagewebe aufwies. Unter dieser Voraussetzung kann man eine Umrechnung durchführen, die einen ungefähren Vergleich zwischen der Perfusionsmethode und dem Verfahren nach Warburg hinsichtlich der Sauerstoffbestimmung zuläßt. Ein Umrechnungsbeispiel sei hier gegeben:

1 kg Plazentagewebe (naß) entspricht einem Trockengewicht von 1000 g:
 $8 = 125 \text{ g. } 1000 \text{ g Plazentagewebe (naß) verbrauchen } 3,7 \text{ ml O}_2 \text{ pro Minute,}$
die gleiche Menge Sauerstoff verbrauchen demnach auch 125 g Plazentagewebe (trocken). 1 g Plazentagewebe (trocken) verbraucht dann $3,7 \text{ ml: } 125 = 0,03 \text{ ml O}_2 \text{ pro Minute,}$ ein Milligramm trockenes Plazentagewebe verbraucht demzufolge 0,03 ml: $1000 = 0,00003 \text{ ml O}_2 \text{ pro Minute.}$ Da einem Milliliter 1000 mm^3 entsprechen, muß der Wert 0,00003 mit 1000 multipliziert werden und man erhält einen Sauerstoffverbrauch von $0,03 \text{ mm}^3 \text{ pro mg Trockengewicht pro Minute.}$ Um den Sauerstoffverbrauch pro Stunde zu errechnen, wird der Wert 0,03 mit 60 multipliziert, und wir erhalten damit den QO_2 von 1,8 ausgedrückt in mm^3 verbrauchten Sauerstoffs pro mg Trockengewicht und pro Stunde.

Überblickt man die oben aufgeführten Tabellen, so fällt der von RECH (113) ermittelte sehr niedrige und stark streuende QO_2 -Wert auf. Die Ursache für dieses Ergebnis muß man in dem Umstand suchen, daß Rech die Plazenten erst lange Zeit (bis zu 15 Stunden!) nach ihrer Geburt an seine Perfusionsapparatur anschloß, also das Gewebe zum größten Teil schon abgestorben war. Der QO_2 -Wert, den NYBERG und WESTIN (103) ermittelten, läßt sich mit den Werten, die mit Hilfe des Warburg-Verfahrens bestimmt wurden, am ehesten vergleichen. Zählt man unter Auslassung der von RECH (113) und des etwas zu hoch ausgefallenen von KÜSTNER und SIEDENTOPF (77) ermittelten Wertes alle QO_2 -Werte zusammen und bildet daraus das arithmetische Mittel, so erhält man einen durchschnittlichen QO_2 von 2,12 für die reife menschliche Plazenta. Vergleichsweise sei noch GREENSTEIN (48) zitiert, der in seinem Buch "Biochemistry of cancer" QO_2 -Werte, die sich auf einige Organe der Ratte beziehen, veröffentlichte:

Organ	QO_2
Plazenta	7
Retina	31
Milz	12
Leber	12

Diese Tabelle zeigt, daß die Plazenta im Gegensatz zu den aufgeführten anderen Organen der Ratte den niedrigsten Sauerstoffverbrauch aufweist. Diese Tatsache entspricht auch der Aufgabe der Plazenta, den Foeten mit einer möglichst ihm adäquaten Menge Sauerstoff zu versorgen und den Eigenbedarf gering zu halten. Aus der Tabelle ersieht man auch, daß die Rattenplazenta gegenüber der menschlichen Plazenta mehr Sauerstoff verbraucht. GHILAIN und DEBLOIS (44) zitieren in dieser Angelegenheit Adler, dessen Untersuchungen zu dem Ergebnis führten, daß Plazenten kleiner Tiere mehr Sauerstoff als Plazenten großer Tiere verbrauchen.

Im Laufe der Jahre gelang es den Experimentatoren, ihre Perfusionsversuche isolierter menschlicher Plazenten weitgehend physiologischen Verhältnissen anzugleichen. Fehlerquellen, die oft die Versuchsergebnisse verfälschten, konnten größtenteils ausgeschaltet werden. Dem Problem der Wirkung der verschiedenen blutisotonischen Perfusionslösungen auf das foetale plazentare Gefäßbett und der etwaigen Zellschädigung durch dieselben schenkten viele Wissenschaftler in ihren Arbeiten über Plazentaperfusionen kaum merkliche Beachtung. Dieser Fragestellung gaben wir nun in unseren Versuchen ganz besonderen Vorrang. Über Bau, Feinbau und Physiologie der menschlichen Plazenta führte man in den letzten Jahren eine große Anzahl von Untersuchungen durch, die zu neuen Ergebnissen führten. Darüber soll nun ein kurzer Abriß gegeben werden.

1. Allgemeines und Entwicklungsgeschichte

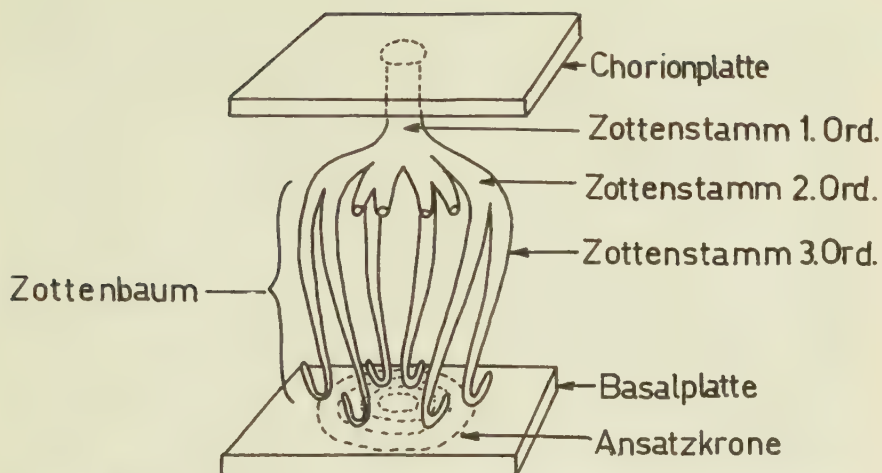
GROSSER (49) gibt in seinem Buch "Grundriß der Entwicklungsgeschichte des Menschen" einen ausgezeichneten Überblick über die Entstehung der menschlichen Plazenta, der hier zusammenfassend wiedergegeben werden soll.

Die Plazenta dient dem Säugetierkeimling als Ernährungs-, Atmungs- und Exkretionsorgan und besitzt die Fähigkeit, Hormone zu bilden. Sie entsteht durch innige Aneinanderlagerung des vascularisierten Chorions mit der Uterusschleimhaut. (Das Chorionepithel oder der Trophoblast, auch als Ernährungsblatt bezeichnet, ist die Außenschicht der Säugetiermorula.) Beim Menschen löst das Chorion des Keimlings das Epithel, das Bindegewebe und das Gefäßendothel der Uterusschleimhaut auf: es entsteht die Plazenta haemochorialis. Die Bahnen, in denen das mütterliche Blut fließt, werden nur vom Chorionepithel begrenzt. Die Bahnen liegen also zwischen den zottenartigen Ausläufern des Chorions: Plazenta villosa. Der Trophoblast löst das mütterliche Gewebe auf, eröffnet die mütterlichen Gefäße und läßt das mütterliche Blut

in die Trophoblastlücken der Blutlacunen einströmen. Der aus getrennten Zellen bestehende Trophoblast wandelt sich in ein Syncytium um. Etwa vom 11. bis 12. Tage an differenziert sich der syncytiale Trophoblast in eine innere Zellschicht, den Cytotrophoblasten und in ein äußeres Syncytium, welches mit dem maternen Blut und Gewebe in Berührung kommt. Der Cytotrophoblast weist Mitosen auf und bildet cytolytische Fermente. Das Syncytium resorbiert und phagocytiert hauptsächlich. Am 12. bis 14. Tag dringt von der foetalen Seite her das Mesoderm in die Cytotrophoblastbalken ein und wandelt sich in die Chorionzotten um. Aus dem Trophoblasten entsteht das Zottenepithel. Dieses Zottenepithel besteht in den ersten Schwangerschaftsmonaten aus einer einfachen Lage von Cytotrophoblast (Langhans-Schicht) und einer darüber liegenden Syncytiumschicht. Vom 4. Monat an verschwindet die Langhans-Schicht. Gegen Ende der Schwangerschaft ersetzt das nicht mehr voll funktionstüchtige Plazentarfibrinoid das Syncytium. In den Zellinseln der Plazenta und in den Plazentarsepten befinden sich großzellige Elemente. Sie werden auf Grund der Sexchromatinbestimmung als materne Anteile gedeutet. Diese großzelligen Elemente weisen einen intensiven Stoffwechsel auf und besitzen möglicherweise endokrine Funktionen. In der späten Plazenta treten zwischen den Zotten epitheliale Querverbindungen auf, die sich auch wieder lösen können. Echte mesodermale Querverbindungen und Gefäßanastomosen konnten nicht nachgewiesen werden.

2. Anatomischer Bau und Feinbau der reifen menschlichen Plazenta

MARTIUS (87) beschreibt die Plazenta am Ende der Gravidität als schwammiges, scheibenförmiges Organ mit einer Dicke von etwa 1,5 bis 3,5 cm und einem Durchmesser von 16 bis 20 cm. Ohne Eihäute wiegt die Plazenta ungefähr 500 g, mit Eihäuten und Nabelschnur um 620 g. An der vom glatten, durchsichtigen Amnion bedeckten foetalen Seite der Plazenta befindet sich die Ansatzstelle der Nabelschnur. Der übriggebliebene Rest des Dottersackes bleibt noch als Nabelbläschen zwischen Chorion und Amnion in unmittelbarer Nähe des Nabelschnurabgangs sichtbar. Das durchsichtige Amnion gibt den Blick auf die chorialen Gefäße frei. Ein dünner, aus Decidua bestehender Überzug bedeckt die mütterliche Seite der Plazenta. Zahlreiche Sulci oder Furchen unterteilen die mütterliche Fläche. Sie stellen Kunstprodukte dar, da sie erst nach Ablösung der Plazenta von der Uteruswand entstehen. In situ füllen die Plazentasepten, die aus foetalem Gewebe bestehen, die Sulci aus. WILKIN (156) schildert den feineren Bau der Plazenta in recht anschaulicher



(Nach WILKIN, 156) Verankerung der Zottenstämme 3. Ordnung an der Basalplatte (schematisch).

Abb.2

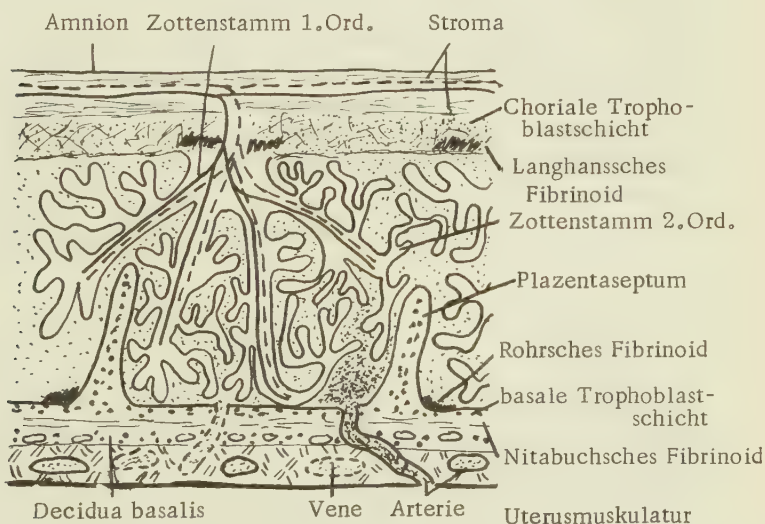


Abb.3

Schematische Darstellung des Feinbaues der Plazenta
(aus Martius, Lehrbuch d. Geburtshilfe, 1958)

Weise. So gehen von der dem Foetus zugekehrten Chorionplatte die Zottenstämme ab. Die reife menschliche Plazenta besitzt etwa 1000 Zotten, welche durch Verästelung von 14 bis 30 Zottenstielchen (Zottenstämme 1. Ordnung) entstehen. Die Zottenstämme 1. Ordnung teilen sich in die Zottenstämme 2. Ordnung, die eine leicht konvexe Kurve gegen die Basalplatte beschreiben und sich dann in Stämme 3. Ordnung teilen. Die Zottenstämme 3. Ordnung bilden eine oder mehrere Schlingen, verankern sich an der Basalplatte und wachsen auf eine kurze Strecke in den intervillösen Raum zurück. Aus den Zottenstämmen 3. Ordnung entwickeln sich die eigentlichen Zotten. Diese Zotten nehmen im 5. Monat an Zahl zu, ihr Durchmesser verkleinert sich. Gegen Ende der Schwangerschaft überzieht Fibrinoid einen Teil ihrer Oberfläche. Die Basalplatte der Plazenta ist der maternen Seite zugewandt. Sie besteht vom intervillösen Raum bis zur Decidua hin aus Resten des Syncytiotrophoblasten, dem Nitabuchschen Fibrinoid und der Zona compacta der Decidua. An der Basalplatte haften zahlreiche Haftzotten, ferner gehen von ihr die Septae placentae aus.

Die Septae placentae bilden sich vom 4. Monat an heraus. An der Basis der Septen sind die Cytotrophoblastzellen durch Deciduazellen ersetzt. Die Septen unterteilen den intervillösen Raum, allerdings nur unvollständig, in 14 bis 30 Cotyledonen. Jeder enthält einen Zottenstamm 1. Ordnung und einen vollständigen Zottenbaum. FRANKEN (37) stellte mit Hilfe von Roentgenogrammen fest, daß sich die Zottenstämme gegen die Basis streng nach Cotyledonen geordnet aufteilen. Er konnte auch nachweisen, daß sich die Zotten innerhalb eines Cotyledons baumartig aufzweigen, also ein Zottenbaum vorliegt. Gegen Ende der Schwangerschaft kann auch beim Menschen das Chorion-epithel Defekte aufweisen, die jedoch auf den Foetus ohne nachteilige Wirkung bleiben, da dieser bereits über eine mächtig entwickelte Leber verfügt, die das foetale Blut von schädlichen Stoffen befreit, die eventuell durch die plazentare Scheidewand hindurchgetreten sind.

3. Die Hämodynamik

Da die Plazentarsepten nicht bis zur Chorionplatte reichen, verbindet ein kontinuierlicher Blutsee die Cotyledonen unter der Chorionplatte (SNOECK, 130). Nach BECKER (7) muß man sich das Intervillum als 3-dimensionalen kapillären Spalt vorstellen. Durch die in der Mitte der Cotyledonen liegenden uteroplazentaren Arterien gelangt das materne arterielle Blut in den intervillösen Raum (GROSSER, 49). Nach BOYD (11) beträgt der Durchmesser dieser Arterien im myoendometrialen Anteil 20 my, in der Höhe der Basal-

platte 200 my. Der Abfluß des Blutes aus dem intervillösen Raum erfolgt durch zahlreiche, über die Basalplatte verteilte venöse Einmündungen, deren Durchmesser 400 bis 800 my und bis zu einigen Millimetern betragen kann (HAMILTON und BOYD, 56; RAMSEY, 112; WILKIN, 156). Die Haftzotten befestigen den Zottenbaum an den Wänden des Cotyledonen. Das Kapillarnetz des Zottenbaumes, in dem sich der Austausch zwischen Mutter und Foetus abspielt, besteht aus einer doppelten Anlage:

1. dem klassischen Zottenkapillarnetz,
2. einem schleierartigen paravasculären Netz, das sich unter der syncytialen Auskleidung der Zottenstämme befindet und mit den Gefäßen dieser Stämme durch kommunizierende Äste verbunden ist (BØE, 9).

Nach RAMSEY (112) scheint jeder Cotyledo für die mütterlichen und foetalen Blutwege eine Einheit darzustellen. Das mütterliche Blut gelangt mit einem Druck von 70 bis 80 mm Hg in den intervillösen Raum. Dieser Blutstrahl richtet sich gegen die Chorionplatte und fließt dann zu den Venen der Basalplatte ab. Der venöse Druck beträgt etwa 8 mm Hg. Am Übergang zwischen Myo- und Endometrium lokalisierte vasomotorische Mechanismen regulieren wahrscheinlich das Volumen des mütterlichen Blutes in der Plazenta. Das Blutvolumen des intervillösen Raumes beträgt etwa 175 bis 250 ml (JONEN, 66), das Minutenvolumen des mütterlichen Blutes in der Plazenta 500 bis 600 ml (BROWNE und VEALL, 13; GROSSER, 49). BROWNE und VEALL (13) fanden, daß bei Präeklampsie und chronischer Hypertension der Mutter das Minutenvolumen des mütterlichen Blutes in der Plazenta auf ein Drittel des ursprünglichen Wertes absinkt. Durch die Uteruskontraktionen werden die Venen, die das Blut in den intervillösen Raum ableiten, zusammengedrückt. Da dieser Vorgang noch vor der Unterbrechung der arteriellen Zufuhr stattfindet, staut sich das Blut im intervillösen Raum. Daß infolge der Uteruskontraktion der intervillöse Raum und die Plazenta wie ein Schwamm ausgepreßt werden, erweist sich demnach als falsch (SNOECK, 130). HELLMAN, TRICOMI und GRUPTA (62) fanden im intervillösen Raum einen Druck von 8 bis 20 mm Hg. Während der Uterusdiastole sinkt der Druck im intervillösen Raum auf etwa 10 mm Hg ab. Es besteht eine Parallelität zwischen dem Druck im Intervillum während der Uteruskontraktionen und dem intraamniotischen Druck, der am Ende der Gravidität 5 bis 10 mm Hg beträgt. Durch Uteruskontraktionen kann der intraamniotische Druck 30 bis 50 mm Hg erreichen, solange eine intakte Fruchtblase vorliegt (SNOECK, 130, zitiert nach Alvarez und Caldeyro-Barcia). Auch HASELHORST (58) fand bei seinen Untersuchungen einen intraamniotischen Druck von 7 bis 8 mm Hg in der Wehenpause. SNOECK (130) zitiert

Margolis und Orcutt, die 1960 bei durch Kaiserschnitt am Termin entbundenen Kindern in utero einen durchschnittlichen Druck in der Nabelarterie von 48 mm Hg feststellten. Unter gleichen Bedingungen erreicht der Druck in der Nabelvene eine Höhe von 24 mm Hg. Der in den Zottenkapillaren herrschende Druck liegt etwa zwischen beiden Werten. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte bereits 1929 HASELHORST (58). Er stellte intrauterin einen Druck in der Nabelarterie von 68 mm Hg und in der Nabelvene von 26 mm Hg fest. RUNGE, BAUR und HARTMANN (118) fanden bei der Perfusion isolierter menschlicher Plazenten mit Ringer-Lösung einen arterio-venösen Druckabfall von 50%. GUIDICE und MANCA (52) konnten mit ihren Versuchen zeigen, daß die foetalen Gefäße der menschlichen Plazenta rupturierten, wenn der Perfusionsdruck 321 mm Hg überstieg. Dieser Wert gilt aber nur für den Fall, wenn auf der materalen Seite der Gegendruck fehlt, also eine Perfusion des Intervillums unterbleibt. Die Angabe von Manca und Guidice besitzt für die Perfusion des foetalen Gefäßbettes der isolierten menschlichen Plazenta besonderes Interesse. Daß in den Nabelschnurgefäßen nicht unbedingt konstante Druckverhältnisse herrschen, beweisen schon die unterschiedlichen Ergebnisse von Margolis und Orcutt sowie von Haselhorst. SNOECK (130) zitiert in dieser Angelegenheit Assali, der auf Fehler hinweist, die durch vasomotorische Reaktionen der Nabelschnurgefäße während der Messung entstehen können. SCHMITT (125) untersuchte isolierte Arterien und Venen der menschlichen Plazenta und beobachtete an ihnen rhythmische Tonusschwankungen. TENBERGE (141) wies nach, daß der Kapillarblutstrom in präparierten überlebenden Zotten sich von dem anderen Gewebe kaum unterscheidet. Er fand außerdem, daß das foetale Blut in den Zottenkapillaren anscheinend stoßweise vorwärts getrieben wird, wahrscheinlich bedingt durch die vasomotorischen Reaktionen der Präkapillaren. Ob das Altern der Plazenta die Durchblutung im intervillösen Raum beeinflußt, konnte bisher noch nicht entschieden werden. Die Blutdruckdifferenz in den materalen Arterien und Venen, kindliche Zottenpulsationen bewirken eine intensive Bluterneuerung im intervillösen Raum (GROSSER, 49; MARTIUS, 87). Die Reaktionen der nervenfreien plazentaren foetalen Gefäße auf bestimmte Reize und auf Pharmaka fanden bei vielen Autoren besonderes Interesse. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben, seien die Wirkungen des Sauerstoffs, thermischer Reize und einzelner Pharmaka auf die foetalen Plazentargefäße beschrieben. SCHMITT (124) beobachtete 1923 bei seinen Plazentarfusionen eine Konstriktion der foetalen plazentaren Gefäße, wenn er die Sauerstoffkonzentration in der Perfusionsflüssigkeit erhöhte.

Eine gegenteilige Wirkung trat bei niedriger Sauerstoffkonzentration ein. Ein

im alkalischen Bereich liegender pH-Wert der Perfusionsflüssigkeit führte zur Vasokonstriktion und ein im sauren Bereich liegender pH-Wert zur Vasodilatation. HASELHORST (58) konnte 1929 zeigen, daß bei Zunahme des Sauerstoffgehaltes im foetalen Blut eine Kontraktion der foetalen Plazentargefäße erfolgt. Auch bei Abkühlung trat eine Kontraktion der Gefäße auf der foetalen Seite der Plazenta ein. UEDA (146) prüfte 1931 die Wirkungen von Adrenalin und Bariumchlorid auf das foetale Gefäßbett der Plazenta und fand, daß beide Substanzen kontraktionserregend wirken. Eine dilatatorische Wirkung beobachtete er bei Acethylcholin, Pilocarpin und Cocain. Hingegen konnte EULER (34) 1938 die Feststellung treffen, daß Acethylcholin ohne jeden Effekt auf die foetalen Gefäße der menschlichen Plazenta blieb, jedoch Histamin und Vasopressin eine Kontraktion derselben Gefäße bewirken. Wie SCHMITT (124) und HASELHORST (58) beobachteten NABERG und WESTIN (103) bei Hypoxämie eine Dilatation der foetalen Plazentargefäße, während eine Kontraktion bei Hyperoxämie eintrat. Eine kontraktionserregende Wirkung konnten sie bei Adrenalin, Noradrenalin, Oxytocin und einem Kombinationspräparat aus Vasopressin und Oxytocin nachweisen. Während Acethylcholin keine Wirkungen auf das foetale plazentare Gefäßbett zeigte, verursachte Papaverin eine Dilatation der foetalen Plazentargefäße.

4. Permeabilität

Die Plazenta ist ein resorptives, exokrines und endokrines Organ und übernimmt daher auch die Funktionen der Nieren, der Lungen und des Darmes für den Foetus (GROSSER, 49). Epithel, Bindegewebe und Endothel des Chorions trennen das foetale und mütterliche Blut in der Plazenta. Um einen optimalen Gas- und Stoffaustausch zu gewährleisten, besitzt die Plazenta eine außerordentlich große Austauschfläche, die am Geburtstermin 14 m^2 beträgt (GROSSER, 49; STRAUSS, 138). Zum gleichen Zeitpunkt weist die Austauschmembran eine Dicke von 0,002 mm auf, während zu Beginn der Gestation die Dicke 0,025 mm beträgt (WISLOCKI und DEMPSEY, 157). Das Kapillarnetz in den Chorionzotten besitzt am Geburtstermin eine Länge von 50 Kilometern. Der hydrostatische Druck, der den Diffusionsvorgang beeinflusst, beträgt in den uteroplazentaren Arterien 60 bis 70 mm Hg (SNOECK, 130). Große Bedeutung für die Austauschvorgänge in der Plazenta besitzt der osmotische Druck auf beiden Seiten der Plazentamembran, über dessen Werte beim Menschen noch sehr wenig bekannt ist. McCARTHY (92) fand, daß hinsichtlich des kolloidosmotischen Druckes zwischen dem foetalen Nabelschnurb Blutserum und dem mütterlichen Blutserum keine wesentliche Differenz besteht. DANCIS,

NORTH und SCHEIDAN (26) erzeugten experimentell Elektrolytstörungen bei trächtigen Kaninchen. Ihre Untersuchungen führten zu dem Ergebnis, daß bei Erhöhung des osmotischen Druckes im Blut des Muttertieres auch ein paralleler Anstieg des osmotischen Druckes im foetalen Blut erfolgte. Für den Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht spielt auch die Größe des mütterlichen und foetalen Blutstroms in der Plazenta eine große Rolle. Die Konzentrationen der verschiedenen Substanzen, welche die Plazentaschranke passieren, beeinflussen die Diffusion von der Mutter auf den Foetus und umgekehrt. Als reinen Diffusionsvorgang kann man den Gasaustausch bezeichnen. Innerhalb der Plazenta besteht ein Sauerstoffdruckgefälle in Richtung Mutter- Frucht und ein Kohlendioxidgefälle in Richtung Frucht-Mutter (NEUWEILER, 102). In seiner Untersuchung über die Permeabilität der Kaninchenplazenta zeigte ANSELMINO (2), daß Harnstoff die Plazenta ohne Schwierigkeiten passiert und sich nach 50 Minuten ein Konzentrationsausgleich bezüglich des Harnstoffs zwischen mütterlichem und foetalem Blut einstellte. Auch hier handelt es sich um einen reinen Diffusionsvorgang. Bei der Glukose konnte Anselmino in der gleichen Untersuchung keinen Konzentrationsausgleich beobachten. Ähnliche Verhältnisse hinsichtlich der Glukose findet man auch bei der Schafsplazenta (WIDDAS, 151). HOLMBERG, KAPLAN, KARVONEN, LIND und MALM (64) trafen in ihrer experimentellen Untersuchung die Feststellung, daß die menschliche Plazenta größere Mengen an Glukose und Xylose als Fruktose in Richtung Mutter-Foetus passieren läßt. Es ist schwierig, genau zu definieren, ab welcher Substanz mit bestimmter Molekülgröße und bestimmtem Molekulargewicht eine Diffusion durch die Plazentamembran nicht mehr möglich ist. So bestehen für die beiden Zucker Glukose und Fruktose, beides Hexosen mit vergleichbarer Molekülgröße und Molekulargewicht, hinsichtlich ihrer Permeabilität durch die menschliche Plazenta schon erhebliche Unterschiede. Unter Diffusion versteht man die durch die Wärmebewegung der Moleküle von selbst eintretende Vermischung von Gasen, Flüssigkeiten und Lösungen, die unmittelbar miteinander in Berührung stehen. Wir müssen zwischen der physikalischen Permeabilität, die den physikalisch-chemischen Gesetzmäßigkeiten unterliegt und der an die aktive Leistung lebender Zellen gebundenen physiologischen Permeabilität unterscheiden. Um ihre physiologische Permeabilität aufrechtzuerhalten, besitzt die menschliche Plazenta einen energieliefernden Eigenstoffwechsel, als dessen äußere Zeichen plazentarer Glukose- und Sauerstoffverbrauch anzusehen sind. Auch die gerichtete Permeabilität durch die positive Ladung der Chorionepithelien auf der einen Seite ihrer Grenzfläche beruht auf aktiver Zelleistung. So treten die Anionen durch die Plazentaschranke langsamer als die Kationen (NEUWEILER, 102). Bei der

Kaninchenplazenta erfolgt der Eisentransport entgegengesetzt der Konzentration (BOTHWELL, PRIBELLA, MEBUST und FINCH, 10). Derartige Regelmechanismen finden sich auch bei der menschlichen Plazenta. So weist der Eisenspiegel im Blut des Foetus höhere Werte als im Blut der Mutter auf (NEUWEILER, 102). Die Meerschweinchen-, Kaninchen- und Rattenplazenta transportiert aktiv Jodionen in den foetalen Blutstrom (LOGOTHETOPOULOS, SCOT, 82). Die Kaninchenplazenta reichert radioaktive Jodverbindungen im foetalen Blutstrom an (FRIS und HALL, 41). Eine Permeabilität für anorganische Jodverbindungen besteht auch bei der menschlichen Plazenta. In Jodmangelgebieten kommen bis zu 50% der Neugeborenen mit vergrößerter Schilddrüse auf die Welt, bedingt durch den Jodmangel in der mütterlichen Nahrung. Verabreicht man der Schwangeren in Jodmangelgebieten Kaliumjodat, so verhindert man dadurch das Auftreten von Strumen bei Neugeborenen (MARTIUS, 87). Für organische Jodverbindungen, besonders für Schilddrüsenhormone, ist die menschliche Plazenta kaum permeabel (GRUMBACH und WERNER, 50). Hormone, die aus Polypeptiden bestehen, wie Insulin, Parathormon und Gonadotropine, können die Plazentaschranke nicht passieren (ROSSA, 147; NEUWEILER, 102; BEDOYA und RODRIGUEZ, 8). Für Hormone mit geringerer Molekülgröße und geringerem Molekulargewicht, wie Progesteron und Pregnandiol, ist die menschliche Plazenta permeabel (HASKINS und SVIVA, 60).

Gleiches gilt auch für die 17-Hydroxycorticosteroide (MIGEON, PRYSTOWSKY, GRUMBACH und BRYON, 97). Vitamine passieren die menschliche Plazenta ohne große Schwierigkeiten. Die Plazenta besitzt für den größten Teil der Vitamine eine Stapelungs- und Sperrfunktion (NEUWEILER, 102). So steigt nach Gabe von Vitamin C an die Mutter nur der plazentare Vitamin-C-Gehalt, während der Vitamin C-Spiegel im foetalen Blut unverändert bleibt (ALAMANNI, 1). Fungiert im Falle des Vitamin C die menschliche Plazenta als Vitaminspeicher, so kann sie gegenüber dem Vitamin A eine Sperrfunktion ausüben. Verabfolgt man einer Schwangeren vor der Geburt hohe Dosen von Vitamin A, so steigt der Vitamin A-Spiegel im mütterlichen Blut 4, 4fach, im kindlichen Blut nur 1, 5fach an (STEGMANN, CLOIREN, 133). Die Vitamine E und D₂ passieren die Plazentaschranke leicht, Vitamin A hingegen schwer (DECIV, ALAMANNI, 30). Es bestehen auch Konzentrationsunterschiede der Vitamine zwischen mütterlichem und foetalem Blut. Mütterliches Blut enthält doppelt soviel Vitamin E als das Nabelschnurblut (GERLOCZY, BENCZE, SZENAZY und KUNCZ, 42). Umgekehrt verhält es sich bei den Vitaminen der Gruppe B (SNOECK, 130). Der Transport des Vitamin B₂, des Riboflavin, erfolgt in der Weise, daß die Plazenta aus dem mütterlichen Kreislauf Flavin-alpha-Dinucleotid aufnimmt, es enzymatisch spaltet und freies Riboflavin in

den foetalen Kreislauf abgibt (LUST, HAGERMANN und VILLEE, 83). Lipide und Steroide werden von der Plazenta aktiv transportiert (HUGGETT, 65). Mehrfach ungesättigte Fettsäuren können beim Menschen und Kaninchen etwa zur ersten Hälfte der Schwangerschaft die Plazentaschranke passieren. Man erkennt hieran, daß sich die Permeabilität der menschlichen Plazenta im Verlaufe der Schwangerschaft ändert. Vom 200. bis 300. Tag der Gestation an nimmt die Oberfläche der Plazentamembran etwa parallel zu. Zum gleichen Zeitpunkt sind 5 bis 8% der Membran fibrinoid degeneriert (WILKIN, 156). Da gegen Ende der Gravidität Wasser und Natrium vermindert ausgetauscht werden, nahm man dafür als Ursache die fibrinoide Degeneration der Membran an (FLEXNER, COWIE, HELLMANN, WILDE und VOSBURGH, 35). WILKIN (156) akzeptierte diese Hypothese nicht, tritt doch das Fibrinoid schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt auf. Obwohl die Austauschmembran an Umfang zunimmt, nimmt der Durchtritt von schwerem Wasser, wie es einschlägige Experimente von HELLMANN, FLEXNER, WILDE, VOSBURGH und PROCTOR (61) zeigten, von der 31. Woche an, ab. Besonders große Moleküle, wie Immunkörper, die bekanntlich aus Eiweißmolekülen bestehen, vermögen auch die Plazentaschranke zu passieren. Antigene können dagegen nicht von der Mutter auf den Foetus übertreten (NEUWEILER, 102). Rh-blockierende Antikörper passieren die Plazenta leichter als Rh-Agglutinine (WIENER und SONN, 153). BRAMBELL, HALLIDAY, BRIERLEY und HEMMING (12) fanden keinen experimentellen Anhalt dafür, daß die mütterlichen Antikörper die Plazenta direkt passieren. Vermutlich könnte die Form der Eiweißkörper bei der Plazentapassage von Bedeutung sein. Selbst bestimmte Formelelemente, wie Erythrocyten, treten durch die Lücken der Plazentamembran hindurch (SNOECK, 130). Wahrscheinlich handelt es sich bei diesen Lücken in der Hauptsache um feinste Gefäßläsionen. CREGGER und STEELE (22) sowie ZIPURSKY, HULL, WHITE und ISRAELS (160) erbrachten den Beweis, daß foetale Erythrocyten häufig in den mütterlichen Kreislauf übertreten. Den Übertritt mütterlicher Erythrocyten in den foetalen Kreislauf konnten MENGERT, RIGHTS, BATES, REID, WOLF und NABORS (96) sowie NAESLUND (99) nachweisen.

Endokrine Funktionen

Da die Plazenta auch die Funktionen einer innersekretorischen Drüse besitzt, vermag sie die Schwangerschaftsveränderungen im mütterlichen Organismus hervorzurufen und zu steuern. Bereits vom 2. Schwangerschaftsmonat an kann sie die innersekretorischen Funktionen des Ovariums der Mutter für die Dauer der Schwangerschaft ersetzen (MARTIUS, 87). CHESLEY, Mc FAUL und CITY

(18) perfundierten Cotyledonen menschlicher Plazenten und konnten bei ihnen eine Produktion gonadotroper Hormone nachweisen. GEY, SEEGAR und HELLMANN (43) fanden bei ihren Versuchen, daß Kulturen von Plazentagewebe gonadotrope Hormone bilden können. DE CLERCK (32) wies bei organotypischen Plazentakulturen (Syncytiotrophoblast) die Bildung oestrogen wirkender Substanzen nach. SNOECK (130) gibt eine gute Übersicht darüber, welche Hormone die Plazenta produziert und in welchen Mengen sie gebildet werden. So weiß man heute nicht sicher, ob die Plazenta ACTH, somatotropes Hormon, Prolactin, Androgene und Corticoide bilden kann. Chorionhormon wird im Cytotrophoblasten in einer Menge von etwa 50 000 bis 1 000 000 I. E. pro 24 Stunden in der Plazenta gebildet. Wahrscheinlich greift das Chorionhormon in die Oestrogensynthese ein. Der Syncytiotrophoblast bildet von den Oestrogenen vor allem das Oestriol in einer Menge von 50 bis 100 mg in 24 Stunden. Die Bildung von Oestrogenen vergrößert sich mit der Gewichtszunahme der Plazenta und hängt davon ab, ob der Kreislauf zwischen Plazenta und Foetus normal ist. Sind die Gefäßverbindungen blockiert, verringert sich die Oestrogenbildung. Das Progesteron wird wahrscheinlich vom Syncytium gebildet, etwa 100 mg gehen pro 24 Stunden während der 2. Schwangerschaftshälfte auf die Mutter über. Die Mengen, die auf den Foetus übergehen, sind noch unbekannt.

Aus dem bisher geschilderten ergibt sich, daß man für viele Probleme in der Plazentaforschung eine Lösung finden konnte, jedoch manche Fragen noch ungelöst blieben. Da man weiß, welch ein kompliziertes Organ die Plazenta ist, bemühte man sich in allen Perfusionsversuchen um optimale physiologische Verhältnisse. Man stellte viele Rezepte und Richtlinien zur Herstellung von Perfusionslösungen auf, um mögliche Schädigungen des Plazentagewebes zu vermeiden. Ob man dem einen oder anderen Perfusat den Vorzug gab, hing hauptsächlich von der Erfahrung und Intuition des betreffenden Experimentators ab. Den Perfusionsflüssigkeiten kommt die Aufgabe zu, die Gewebszellen mit Nahrungsstoffen und Sauerstoff ausreichend zu versorgen. Außerdem müssen sie bestimmte Ionen enthalten, die auf die Einstellung und Erhaltung einer bestimmten Reaktion in den Zellen besonderen Einfluß nehmen. Bekanntlich weist die Kaliumionenkonzentration im Zellinneren höhere Werte als im extrazellulären Raum auf. Bezüglich der Natriumionenkonzentration herrschen umgekehrte Verhältnisse. Um diese Konzentrationsunterschiede aufrechtzuerhalten, benötigt die Zelle ein gewisses Energiequantum, das ihr durch einen unbehinderten energieliefernden Stoffwechsel garantiert wird. Die Stoffwechselvorgänge können nur dann ungehindert ablaufen, wenn sich die Zelle in einem Milieu befindet, das ihr eine ausreichende Versorgung mit lebenswichtigen Nahrungsstoffen und Sauerstoff gewährleistet und imstande ist, die während des Stoff-

wechsels anfallenden Giftstoffe zu beseitigen. Die ionale und kolloidale Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit trägt weitgehend dazu bei, eine optimale zelluläre Stoffwechseltätigkeit aufrechtzuerhalten. Blut und Lymphe wären demnach als ideale extrazelluläre Flüssigkeiten zu bezeichnen. Die künstlich hergestellten Perfusionsflüssigkeiten entsprechen aber nur annähernd diesem Ideal. Verwendet man künstlich hergestellte Durchströmungsflüssigkeiten für Perfusionsversuche, so muß man mit einer Beeinträchtigung des Zellstoffwechsels und damit verbunden mit einer Funktionsänderung der Zellmembran rechnen. Die Zelle kann nicht mehr in dem Maße die hohe Kaliumkonzentration in ihrem Inneren aufrechterhalten, die Kaliumionen wandern in den extrazellulären Raum ab, der extrazelluläre Kaliumspiegel erhöht sich. Stirbt die Zelle ab, so erfolgt, den Gesetzen der Diffusion gehorchend, ein Kaliumkonzentrationsausgleich zwischen intra- und extrazellulärem Raum. Besonderen Einfluß auf die ionale Verteilung und damit auf die intra- und extrazelluläre Kaliumkonzentration besitzt das Donnan-Gleichgewicht, was sich zwischen intra- und extrazellulärer Flüssigkeit ausbildet. Wir gehen in unserer Diskussion auf diesen wichtigen Punkt noch näher ein. Man kann also das Ansteigen des Kaliumgehaltes in der aus dem betreffenden Organ ausfließenden Perfusionsflüssigkeit gegenüber dem Kaliumgehalt der frischen Perfusionslösung als Kriterium für die Schädigung der Gewebszellen verwenden, wobei man berücksichtigen muß, daß der Anstieg des Kaliumgehaltes während der ersten Phase der Durchströmung auch durch die Zerstörung der Erythrocyten bedingt sein könnte. So unternahmen wir es in unserer Untersuchung, als Maß für die zellschädigende Wirkung eines Perfusates die Menge des Kaliums, die von den Zellen in das Perfusat abgegeben wurde, einzusetzen.

MATERIAL UND METHODE

1. Beschreibung der Apparatur

Die Perfusionslösung befindet sich in einer Flasche aus Weichplastik (Tk1), die in einem Wasserbad steht, welches durch einen Thermostaten (Th2) auf 37°C erwärmt und auf dieser Temperatur konstant gehalten wird. Infolgedessen nimmt auch die Perfusionsflüssigkeit die gleiche Temperatur an. Mit Hilfe eines Gaszerstäubers (Z1) perlt ein Gasgemisch von 95% Sauerstoff und 5% Kohlendioxyd durch das Perfusat. Eine elektrisch getriebene und in ihrer Pumpleistung variable Rollenpumpe (Ro2) pumpt das Perfusat in eine windkesselähnliche Vorrichtung (Wk), die Druckschwankungen ausgleicht und

einen gleichmäßigen Perfusionsfluß ermöglicht. Diese Vorrichtung besteht aus einem Glaszylinder, der an einem Ende einen Einlaßstutzen und am anderen Ende einen Auslaßstutzen besitzt. In den Mantel des Glaszylinders sind vier große, rechteckige Fenster hineingeschnitten, die ein elastischer Fahrradschlauch verschließt, der über den Glaszylinder gezogen und an den Enden des Glaszylinders festgebunden ist. Damit die Temperatur der Perfusionsflüssigkeit nicht absinkt, gelangt sie in einen Nacherwärmer (New), der den gleichen Bau wie ein Rückflußkühler einer Destillationsapparatur besitzt. Die schneckenförmig gewundene Glasröhre, durch welche die Perfusionsflüssigkeit fließt, wird von dem 37° bis 38°C warmen Wasser des Wasserbades, das in den Nacherwärmer hineingepumpt wird, umspült. Anschließend gelangt die Perfusionsflüssigkeit in ein Rotameter (Rm), das die Menge des in die Plazenta gelangenden Perfusates mißt. Für jede verwendete Perfusionsflüssigkeit legten wir eine Eichkurve an, aus der die jeweilige einfließende Menge in ml pro Minute abgelesen werden konnte. Ein hinter dem Rotameter (Rm) eingebautes Steigrohr (Ws) gab den Druck der Perfusionsflüssigkeit in cm Wassersäule an. Bevor das Perfusat in die Plazenta gelangte, wurde durch ein Thermometer (T2) nochmals die Temperatur überprüft. Nachdem die Perfusionsflüssigkeit die Plazenta passiert hatte, gelangte sie über die Nabelvene in einen Abflußschlauch (V), an den wir ein etwa 20 cm langes Glasrohr (Ms) anfügten, um die ausfließende Menge pro Minute zu messen. An diesem Glasrohr markierten wir eine Strecke von bestimmter Länge. Durch ein Zuleitungsrohr (Lh) konnte man Luftblasen in das Glasrohr einlassen. Mit einer Stoppuhr maßen wir die Zeit, die eine Luftblase für den Weg von der einen zur anderen Markierung benötigte. Aus der gemessenen Zeit, der Länge und dem Querschnitt des Rohres berechneten wir die ausfließende Perfusatmenge in ml pro Minute. Die aus dem Abflußschlauch fließende Perfusionsflüssigkeit sammelte sich in einem Meßzylinder (Ag).

Um Reperfusionen unter Umständen durchführen zu können, war es möglich, die Apparatur dahingehend zu verändern, indem man den Abflußschlauch verlängerte und so das Perfusat in die Vorratsflasche zurückfließen konnte. In den verlängerten Abflußschlauch fügten wir ein "T"-Stück aus Glas ein, um jederzeit Proben entnehmen zu können. Die Plazenta liegt auf einer planen, durchlöcherten Porzellanscheibe, die sich in einer halbkugelförmigen Glasschale (PS) befindet. Als Badflüssigkeit verwendeten wir Tyrodelösung, in welche die Plazenta vollständig eintauchte. Ein Silikonschlauch, der bis auf den Boden der Glasschale (PS) reichte, führte der Badflüssigkeit ein Gasgemisch von 95% Sauerstoff und 5% Kohlendioxyd zu. Im Boden der Glasschale (PS) befand sich eine Bohrung, durch die die Badflüssigkeit durch einen Silikonschlauch mit

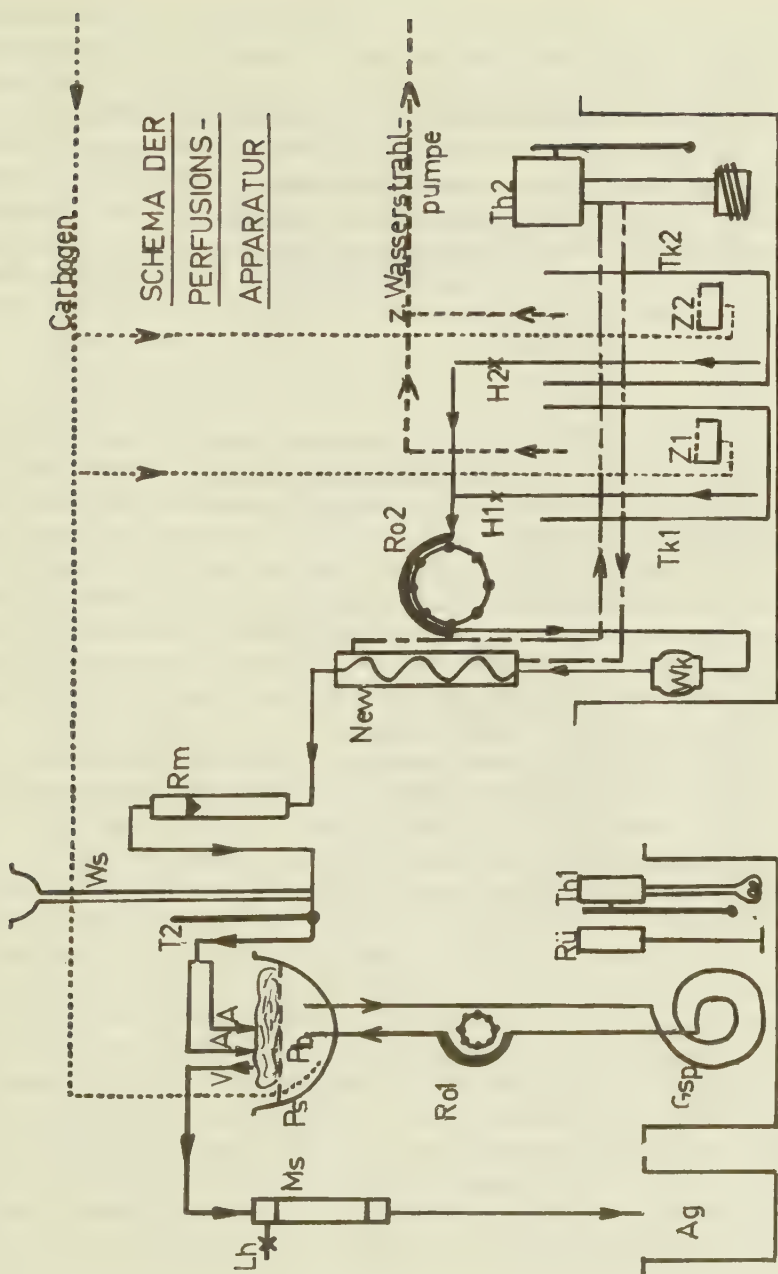


Abb. 4

_____	Leitungen für die Perfusionsflüssigkeit
-----	Leitungen für Carbogen
- - - - -	Leitungen für die Wasserstrahlpumpe
_____	Leitungen, die dem Nacherwärmer warmes Wasser zu- und abführen

AA	arterielle Kanülen
Ag	Auffanggefäß
Gsp	Glasspirale
H1	Glashahn
H2	Glashahn
Lh	Glashahn für Lufteinlaß
Ms	Meßstrecke für ausfließende Perfusionsflüssigkeit
New	Nacherwärmer
Pb	Plazentatabd
Ps	Glasschale für Plazentatabd
Ro1	Rollenpumpe für Badkreislauf
Ro2	Rollenpumpe für Perfusionsflüssigkeit
Rü	Rührer
T1	Thermometer für Badflüssigkeit
T2	Thermometer für Perfusionsflüssigkeit
Th1	Thermostat für Badkreislauf
Th2	Thermostat für Perfusionsflüssigkeit
Tk1	Tank für Perfusionsflüssigkeit
Tk2	Tank für Perfusionsflüssigkeit
V	venöse Kanüle
Wk	Windkessel
Ws	Wassersäulenmanometer
Z1	Gaszerstäuber
Z2	Gaszerstäuber

einer elektrisch getriebenen Rollpumpe (Rol) abgesaugt und in eine aus mehreren Windungen bestehende Glasspirale (Gsp) gepumpt wird. Die Glasspirale steht in einem Wasserbad, das durch einen Thermostaten (Th1) auf etwa 38°C erwärmt und auf dieser Temperatur konstant gehalten wird. Ein elektrischer Rührer (Rü) sorgt für die gleichmäßige Durchmischung des Wasserbades. Diese Vorrichtung verhindert ein Absinken der Temperatur des Wasserbades unter 37°C. Nach Verlassen der Glasspirale (Gsp) fließt die Badflüssigkeit durch einen Silikonschlauch, der gleichfalls in die untere Bohrung der Glasschale (Pb) mündet, in das Plazentabad zurück. Ein im Plazentabad befindliches Thermometer (T1) kontrolliert nochmals die Temperatur.

2. Durchführung der Versuche

Wir perfundierten 55 intakte Plazenten. Wir verwendeten nur Plazenten gesunder Schwangerer, die nach 9 Monaten zur Niederkunft kamen. Die Plazenta erhielten wir sofort nach ihrer Geburt. Die materne Oberfläche der Plazenta prüften wir auf sichtbare Läsionen und ermittelten anschließend das Plazentagewicht. Sofort brachten wir die von ihren Eihäuten befreite Plazenta in ein Tyrodebad, das die placentare Oberfläche vollständig bedeckte und dessen Temperatur 37°C betrug. Die Badflüssigkeit wurde während der Versuchsdauer mit einem Gasgemisch aus 95% Sauerstoff und 5% Kohlendioxyd begast, ihre Temperatur durch einen Thermostaten auf 37°C konstant gehalten. Wir durchschnitteten etwa 5 cm vor der Insertion die Nabelschnur und kanülierten mit einem Silikonkatheter beide Nabelarterien und die Nabelvene. Die Silikonkatheter schoben wir bis auf die Plazentaoberfläche durch. Nachdem wir vor Versuchsbeginn aus dem Schlauch- und Röhrensystem alle Luft entfernt hatten, konnte die Perfusionsflüssigkeit durch die beiden arteriellen Katheter in das placentare foetale Gefäßsystem fließen und über den venösen Katheter wieder verlassen. Die Zeitspanne von der Geburt der Plazenta bis zur Perfusion betrug etwa 10 bis 20 Minuten. In den ersten Minuten des Versuchs perfundierten wir die Plazenta mit 1 l Tyrodelösung unter konstantem Druck von 100 cm Wassersäule. Der Tyrodelösung setzten wir 1000 I. E. Heparin zu, um eine Thrombosierung der Plazentargefäße zu vermeiden. Trotzdem fanden wir, daß bei einem großen Teil des Materials schon zu diesem Zeitpunkt eine Thrombosierung bestand. Diese Plazenten eigneten sich nicht für die Perfusion. Hingegen fanden sich jene Plazenten als einwandfrei, deren Geburt durch Methergininjektion beschleunigt wurde. Die Perfusion der Plazenta mit Tyrodelösung diente vor allem dazu, das foetale Blut auszuwaschen. Außerdem konnten wir noch die Dichtigkeit des foetalen Gefäßbettes über-

prüfen. Bei Undichtigkeit der placentaren foetalen Gefäße stieg das Flüssigkeitsvolumen im Tyrodebad rapide an, da eine gewisse Menge der zur Perfusion benutzten Tyrode dorthin abströmte. Während des eigentlichen Versuches führten wir im Abstand von 5 Minuten Messungen der ein- und ausfließenden Perfusatmenge durch und entnahmen im Abstand von 15 bis 20 Minuten Proben zum Zwecke der Kalium- und pH-Bestimmung. Den Perfusionsdruck hielten wir stets auf 100 cm Wassersäule, also auf rund 74 mm Hg, konstant. Die Versuchsdauer betrug durchschnittlich 2 Stunden. Die Proben zentrifugierten wir sofort und bestimmten anschließend ihren Kaliumgehalt und ermittelten ihren pH-Wert. Die Messung des Kaliums erfolgte mit dem Flammenphotometer "Eppendorf", dessen Genauigkeit bei $\pm 0,1\%$ liegt. Zur pH-Messung diente uns der Titrator Typ TTT1 der Firma Radiometer in Kopenhagen (Dänemark). Die Meßgenauigkeit dieses Gerätes liegt zwischen 0,05 bis 0,02 pH.

3. Die Zusammensetzung der Perfusionslösungen

Für die Versuche verwendeten wir folgende Perfusionslösungen:

- Tyrode mit Glukose,
- 0,8%ige NaCl-Lösung mit Glukose,
- 0,9%ige NaCl-Lösung mit Serumzusatz und Glukose,
- Macrodex, welchem wir Salze und Glukose zufügten,
- Periston, welchem wir Glukose zusetzten.

a) Zusammensetzung der Tyrode

1 l Aqua dest. enthielten:

NaCl	8,00 g entspr.	0,800% entspr.	136,8 mMol
KCl	0,20 g entspr.	0,020% entspr.	2,7 mMol
CaCl ₂	0,20 g entspr.	0,020% entspr.	1,8 mMol
NaHCO ₃	1,00 g entspr.	0,100% entspr.	11,9 mMol
NaH ₂ PO ₄	0,05 g entspr.	0,005% entspr.	0,4 mMol
Glukose	1,00 g entspr.	0,10%	

Der durchschnittliche pH lag um 7,21

b) Zusammensetzung der NaCl-Lösung

1 l Aqua dest. enthielten:

NaCl	8,00 g entspr.	0,800% entspr.	136,8 mMol
Glukose	1,00 g entspr.	0,100%	

Der durchschnittliche pH lag um 6,5

c) Zusammensetzung der NaCl-Serum-Lösung

1 l Aqua dest. enthalten:

NaCl 9,00 g entspr. 0,900% entspr. 154,0 mMol

Einem Liter dieser 0,9%igen NaCl-Lösung wurden 83,33 ml Humanserum zugesetzt. Demzufolge entkamen auf 12 Teile 0,9%ige NaCl-Lösung 1 Teil Humanserum, also 7,7% Humanserum. Von den Elektrolyten des Serums bestimmten wir nur das Kalium. 1 l Humanserum enthielt 5,1 mMol Kalium. 1,083 l Perfusionslösung enthielten ferner 1,083 g Glukose, also 0,1% Glukose. Der durchschnittliche pH lag um 7,0.

d) Macrodex

Wir verwendeten das Macrodex der Firma Knoll. Macrodex ist ein Dextran von fadenförmiger Molekülgestalt, welches vom Stamm B 512 des Bacteriums Leuconostoc mesenteroides aus Glukosemolekülen aufgebaut wird. Infolge seines glycogenähnlichen Baues ist es kein körperfremder Stoff. Das mittlere Molekulargewicht beträgt 75 000. Mehr als 10% niedermolekulare Anteile unter 25 000 bzw. höhermolekulare Anteile bis 120 000 sind nicht vorhanden. 29 mg reiner Sauerstoff lösen sich in einem Liter Macrodex bei normalem Druck. Der in vitro festgestellte Wert für das Wasserbindungsvermögen beträgt 21,2 ml/g. Der in vitro gemessene kolloidosmotische Druck beträgt 350 mm Wassersäule, der in vivo noch etwas höher liegt. Die Viscosität des Macrodex ist etwas höher als die des Plasmas.

In 1 l Aqua dest. sind enthalten:

Macrodex 60,00 g entspr. 6,000%

NaCl 9,00 g entspr. 0,900% entspr. 154,0 mMol

Wir fügten außerdem hinzu:

KCl 0,20 g entspr. 0,020% entspr. 2,7 mMol

CaCl₂ 0,20 g entspr. 0,020% entspr. 1,8 mMol

NaHCO₃ 1,00 g entspr. 0,100% entspr. 11,9 mMol

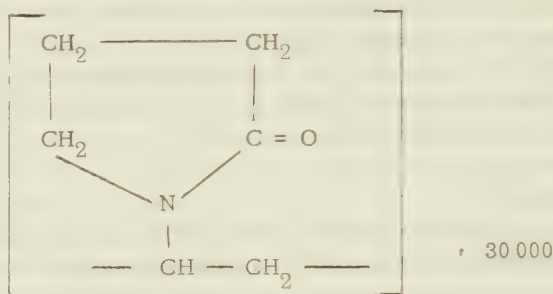
NaH₂PO₄ 0,05 g entspr. 0,005% entspr. 0,4 mMol

Glukose 1,00 g entspr. 0,100%

Der durchschnittliche pH lag um 7,3.

e) Periston

Wir verwendeten das Periston der Firma Bayer, das 4% Polyvinylpyrrolidon in physiologischer Salzlösung enthält. Polyvinylpyrrolidon besitzt ein Molekulargewicht von etwa 30 000 und hat folgende Struktur:



In 1 l Aqua dest. sind enthalten:

Polyvinyl-

pyrrolidon

40,0000 g entspr. 4,0000%

NaCl

7,0000 g entspr. 0,7000% entspr. 119,9 mMol

CaCl₂

0,5000 g entspr. 0,0500% entspr. 4,5 mMol

KCl

0,4200 g entspr. 0,0420% entspr. 5,6 mMol

MgCl₂

0,0050 g entspr. 0,0005% entspr. 0,05 mMol

NaHCO₃

0,2500 g entspr. 0,0250% entspr. 3,0 mMol

Wir fügten außerdem hinzu:

Glukose

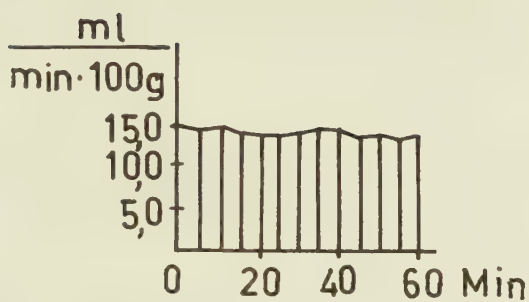
1,0000 g entspr. 0,1000%

Bei allen Perfusionslösungen wurde der pH-Wert erst nach erfolgter Carbogen-begasung gemessen.

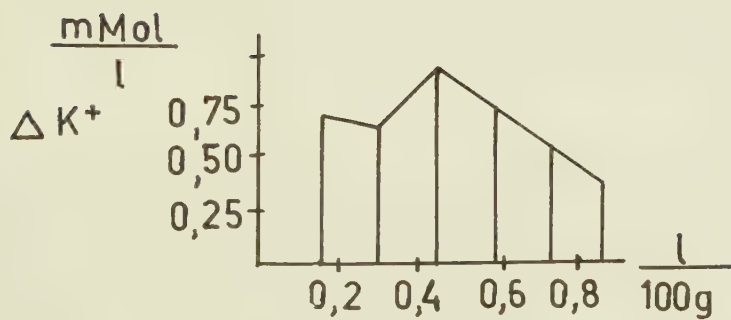
ERGEBNISSE

Infolge technischer Schwierigkeiten, die zuweilen bei der Perfusion menschlicher Plazentargefäße auftraten, wie Zerreißung und Thrombosierung derselben, konnten wir nur solche Versuche auswählen, bei denen die Perfusion von Anfang bis Ende einwandfrei glückte. Von 55 durchgeführten Versuchen wählten wir die Versuche 18, 33, 35, 47, 48, 54 und 55 für unsere Darstellung aus.

Über jeden durchgeführten Versuch legten wir ein Protokoll an, das Angaben über die zeitliche Dauer, den pH-Wert, die Kaliumkonzentration der verwendeten Perfusionslösung und über das Naßgewicht der Plazenta enthielt. In je-



Kurve 1



Kurve 2

dem Versuch hielten wir den Perfusionsdruck auf 74 mm Hg konstant. Die Rotameterwerte, die uns über die Höhe der einfließenden Perfusatmenge (v_a) informierten, wurden während des Versuchs alle 5 Minuten notiert. Die abgelesenen Werte rechneten wir anhand einer Eichkurve für das jeweilige Perfusat in ml/Min. um. Wir bezogen den gefundenen Wert auf 100 g Plazentagewicht

$$\left(\frac{v_a}{100 \text{ g}} \right).$$

Synchron mit den Rotameterwerten registrierten wir die Menge der ausfließenden Perfusionslösung (v_v), die wir von sec/4 ml auf ml/Min. umrechneten und ebenfalls auf 100 g Plazentagewicht bezogen.

$$\left(\frac{v_v}{100 \text{ g}} \right)$$

Um die Menge des in das Interstitium und von dort in das Bad abgewanderten Perfusates zu erfassen, bildeten wir die Differenz:

$$\frac{v_a}{100 \text{ g}} - \frac{v_v}{100 \text{ g}} = \frac{dv}{100 \text{ g}}$$

Alle 15 oder 20 Minuten entnahmen wir von dem aus der Nabelvene der Plazenta abfließenden Perfusat Proben, um deren Gehalt an Kalium in mMol/l zu bestimmen. Um zu errechnen, wieviel mMol Kalium von 100 g Plazentagewebe an die Perfusionsflüssigkeit abgegeben wurden, mußten wir feststellen, welche Menge an Perfusat bis zu den Zeitpunkten der Entnahme von Kaliumproben 100 g Plazentagewebe durchströmte. Trägt man das Minutenvolumen

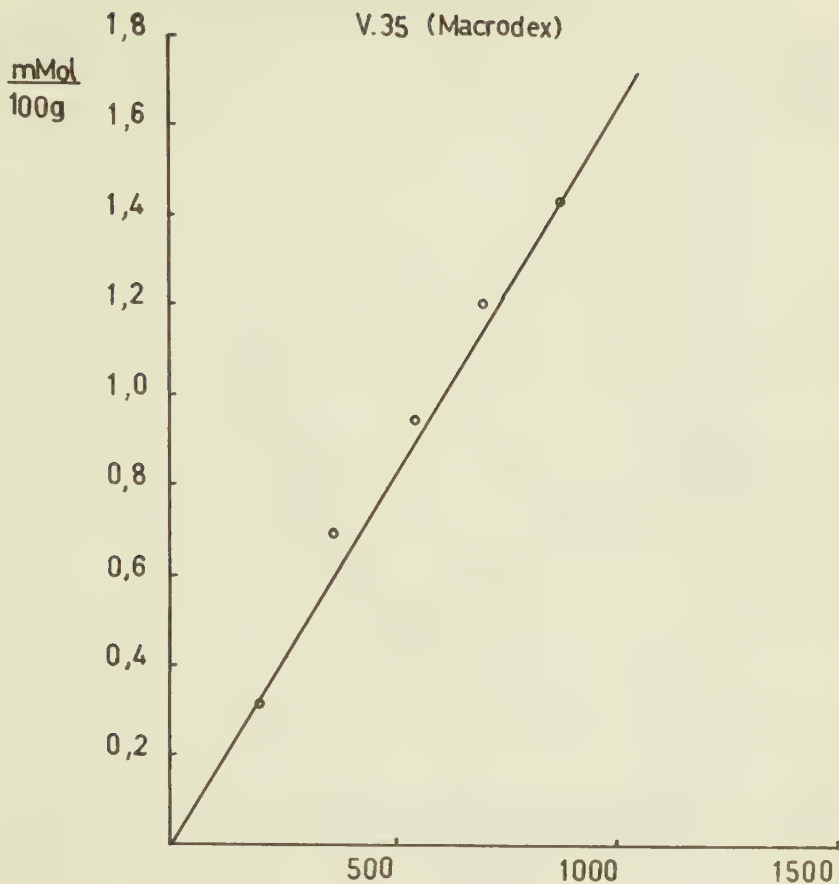
$$\frac{v_v}{100 \text{ g}}$$

gegen die Zeit auf, so erhält man, nur um ein Beispiel anzuführen, Kurve 1. Durch die graphische Integration dieser Kurve erhielten wir das gewünschte Ergebnis. Von den gemessenen Kaliumkonzentrationen (mMol/l) der entnommenen Proben subtrahierten wir den Wert der ursprünglichen Kaliumkonzentration der verwendeten Perfusionslösung. Die dadurch entstandene Differenz $d(K)$ stellte die Menge des Kaliums dar, welche nur aus den Gewebszellen der Plazenta stammte. Trägt man $d(K)$ gegen das Perfusativolumen auf, dessen Größe wir durch die graphische Integration der obigen Kurve erhielten, so ergibt sich, um ein Beispiel herauszugreifen, Kurve 2.

Durch die graphische Integration dieser Kurve errechneten wir, wieviel mMol Kalium 100 g Plazentagewebe an das Perfusat abgaben. Diesen Wert gegen die bis zu den Zeitpunkten der Entnahme der Kaliumproben durch 100 g Gewebe geflossenen Perfusatmenge in einem Koordinatensystem aufgetragen, ergibt eine Gerade. Die Steigung der Geraden gibt Aufschluß über die Menge

des Kaliumverlustes des Plazentagewebes bei künstlicher Perfusion. Für jede verwendete Perfusionslösung nimmt die Steigung der Geraden einen bestimmten Wert an. Je steiler der Anstieg der Geraden verläuft, um so höher ist der Verlust an Kalium von 100 g Plazentagewebe. So fanden wir, daß bei Perfusionen der Plazenta mit Macrodex der größte Kaliumverlust auftritt. Die Steigung in der Geraden beträgt hier $1,7 - 1,8$ (Versuch 35). Perfundiert man zunächst etwa 40 Minuten mit einer Tyrodelösung, so tritt nur ein sehr geringer Kaliumverlust auf, die Gerade besitzt nur einen sehr flachen Anstieg (Versuch 33). Schaltet man im gleichen Versuch auf Macrodex um, so nimmt die Steigung der Geraden den für Macrodex charakteristischen hohen Wert an. Ungleich niedrigere Werte nimmt der Kaliumverlust bei den Perfusionsversuchen mit Periston an, die Steigung der Geraden beträgt etwa $0,7$. Gleiche Werte nimmt der Anstieg der Geraden an, wenn man die Plazenta mit $0,9\%$ iger NaCl-Lösung, die $7,7\%$ Humanserum enthält, perfundiert. Durchströmt man dagegen mit $0,8\%$ iger NaCl-Lösung, so sinkt der Kaliumverlust weiter ab, die Steigung der Geraden beläuft sich nur auf $0,33$.

Trägt man die Differenz zwischen der ein- und ausfließenden Perfusatsmenge $\frac{dv}{100g}$ gegen die Zeit auf, so erhält man eine Kurve, deren graphisches Integral diejenige Menge des Perfusates angibt, welche vom Zeitpunkt der Messung von ein- und ausfließender Menge an Perfusionsflüssigkeit bis zum nächsten Meßpunkt in 100 g Gewebe und von dort in die Badflüssigkeit abgewandert ist. Trägt man diese Werte gegen die Zeit auf, so erhält man bei Macrodex (Versuch 35) eine S-Kurve, die sich bei einer Perfusionszeit von 85 Minuten einem Grenzwert nähert. Die Annäherung an den Grenzwert bedeutet, daß von diesem Zeitpunkt an kaum noch Perfusionsflüssigkeit aus dem fötalen Gefäßsystem in das Plazentagewebe und von dort in das Tyrodebad abwandert. Bei Periston erhält man eine anfangs leicht ansteigende, später eine linear steil ansteigende Kurve. Die nach 45 Minuten in 100 g Gewebe und Plazentabad abgewanderte Perfusionsmenge beträgt bei Periston etwa 157 ml , bei Macrodex jedoch nur 48 ml . Eine dem Periston ähnliche Kurve erhielten wir bei Perfusionsversuchen mit $0,9\%$ iger NaCl-Lösung, die $7,7\%$ Humanserum enthält. Hier betrug die in Plazentagewebe und Bad abgewanderte Flüssigkeitsmenge etwa 186 ml nach 45 Minuten. Weitaus höhere Werte ergaben sich bei Perfusionen mit physiologischen Salzlösungen. So wanderten nach 60-minütiger Perfusionsdauer bei Perfusion mit $0,8\%$ iger NaCl-Lösung 452 ml Flüssigkeit in das Plazentagewebe und das Bad ab.



Kurve 3

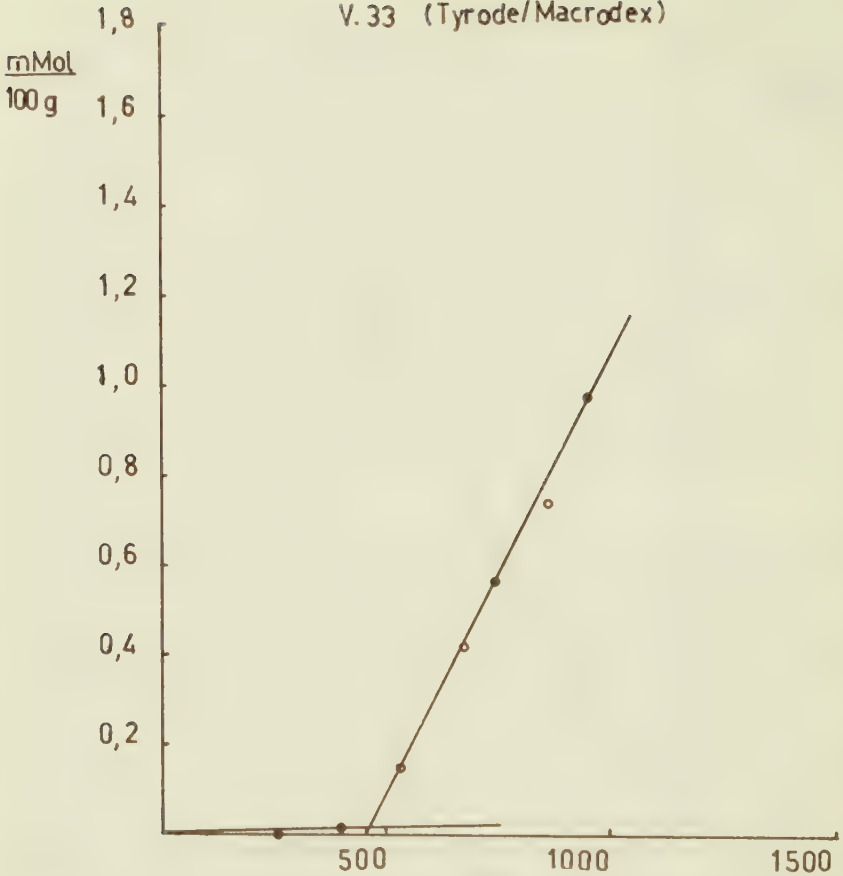
Durch 100 g Plazentagewebe geflossene Perfusatmenge in ml

Diese Gerade veranschaulicht den Kaliumverlust von 100 g Plazentagewebe während der Perfusion mit Macrodex. Auf der Ordinate sind die Kaliummengen in mMol aufgetragen, die 100 g Plazentagewebe an die Perfusionsflüssigkeit abgeben. Die Abszisse enthält die durch 100 g Plazentagewebe geflossene Perfusatmenge in ml. Die Steigung m der Geraden beträgt hier 1,7 - 1,8.

Wertetabelle für Versuch 35

Durch 100 g Plazentagewebe geflossene Perfusatmenge in ml	mMol 100 g
197	0,3159
364	0,6955
537	0,9506
687	1,2126
860	1,4394

V. 33 (Tyrode/Macrodex)



Kurve 4

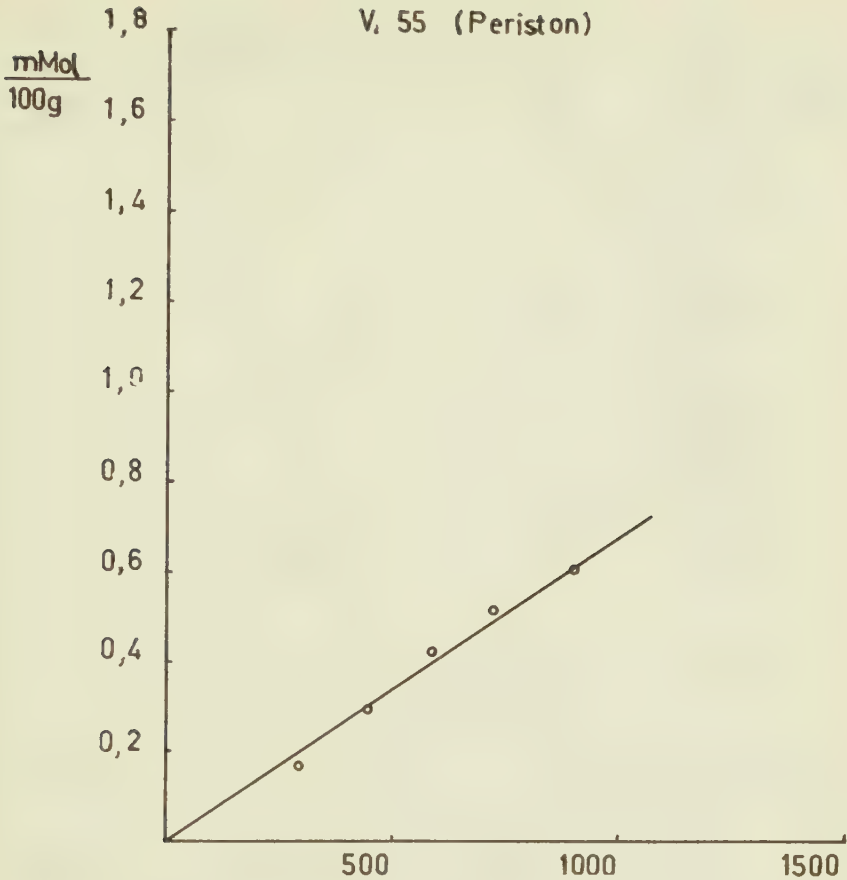
Durch 100 g Plazentagewebe geflossene Perfusatsmenge in ml

Die erste, in ihrem Anstieg sehr flach verlaufende Gerade veranschaulicht den Kaliumverlust von 100 g Plazentagewebe während der Perfusion mit Tyrodelösung. Die zweite, sehr viel steiler verlaufende Gerade veranschaulicht den Kaliumverlust von 100 g Plazentagewebe während der Perfusion mit Macrodex. Die Steigung in der Geraden beträgt hier 1,7 - 1,8. Auf der Ordinate sind die Kaliummengen in mMol aufgetragen, die 100 g Plazentagewebe an die Perfusionsflüssigkeit abgeben. Die Abszisse enthält die durch 100 g Plazentagewebe geflossene Perfusatsmenge in ml.

Wertetabelle für Versuch 33

Durch 100 g Plazentagewebe geflossene Perfusatsmenge in ml	mMol 100 g
260	0,0000
402	0,0126
532	0,1472
669	0,4160
739	0,5566
849	0,7256

V. 55 (Periston)



Kurve 5

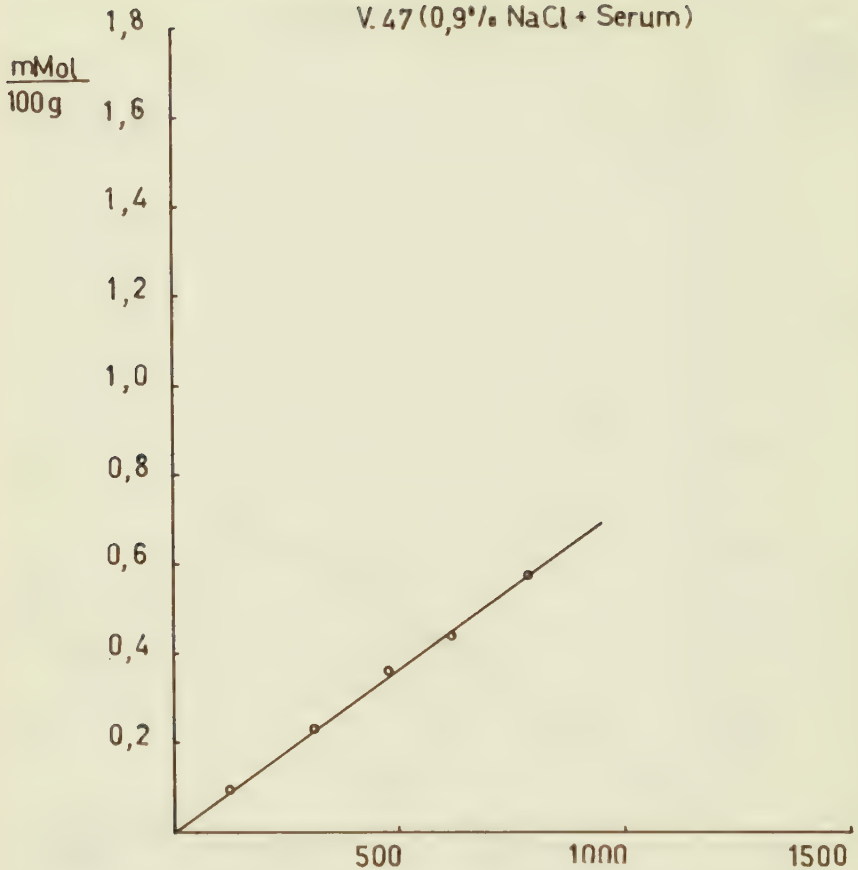
Durch 100 g Plazentagewebe geflossene Perfusatmenge in ml

Diese Gerade veranschaulicht den Kaliumverlust von 100 g Plazentagewebe während der Perfusion mit Periston. Auf der Ordinate sind die Kaliummengen in mMol aufgetragen, die 100 g Plazentagewebe an die Perfusionsflüssigkeit abgeben. Die Abszisse enthält die durch 100 g Plazentagewebe geflossene Perfusatmenge in ml. Die Steigung der Geraden beträgt hier $m = 0,7$.

Wertetabelle für Versuch 55

Durch 100 g Plazentagewebe geflossene Perfusatmenge in ml	mMol 100 g
75	0,056
294	0,159
435	0,289
579	0,416
715	0,513
782	0,578

V. 47 (0,9% NaCl + Serum)



Kurve 6

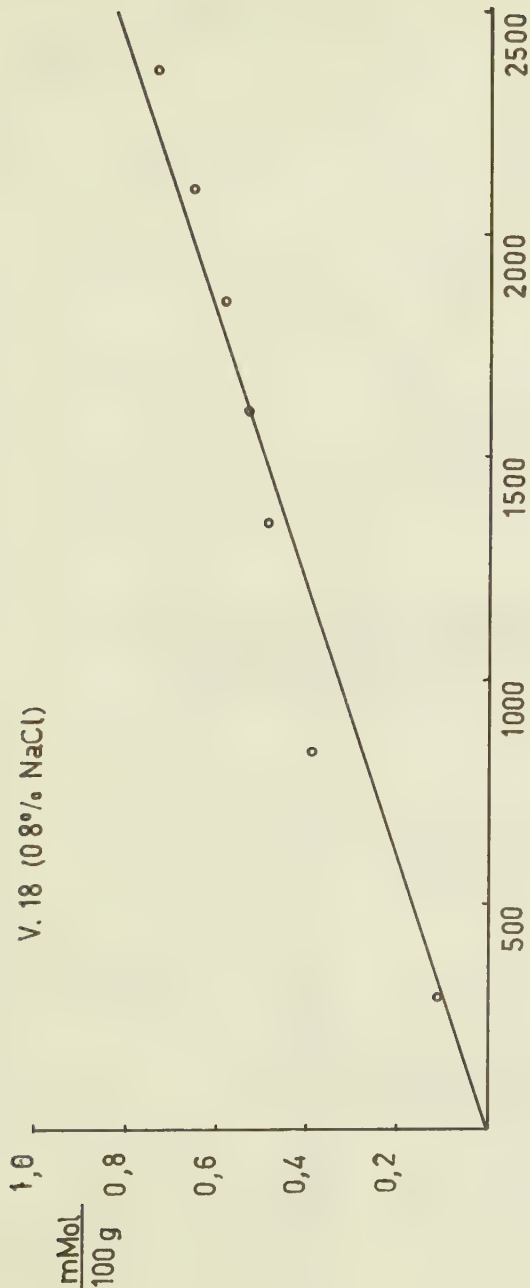
Durch 100 g Plazentagewebe geflossene Perfusatsmenge in ml

Diese Gerade veranschaulicht den Kaliumverlust von 100 g Plazentagewebe während der Perfusion mit 0,9%iger NaCl-Lösung mit 7,7%igem Zusatz von Humanserum. Auf der Ordinate sind die Kaliummengen in mMol aufgetragen, die 100 g Plazentagewebe an die Perfusionsflüssigkeit abgeben. Die Abszisse enthält die durch 100 g Plazentagewebe geflossene Perfusatsmenge in ml. Die Steigung m der Geraden beträgt hier 0,7.

Wertetabelle für Versuch 47

Durch 100 g Plazentagewebe geflossene Perfusatsmenge in ml	mMol 100 g
132	0,0936
314	0,2276
475	0,5352
622	0,4306
791	0,5746

V. 18 (0,8% NaCl)



Kurve 7

Wertertabelle für Versuch 18

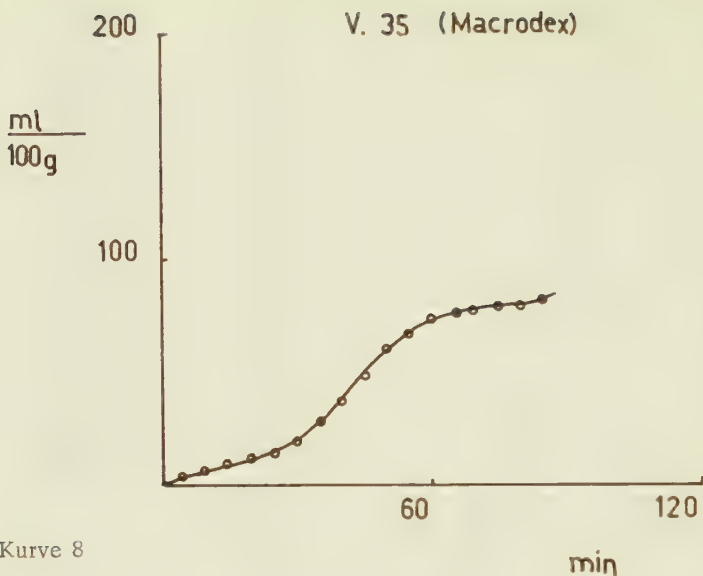
Durch 100 g Plazentagewebe
geflossene Perfusatsmenge in ml

mMol
100 g

285	0,111
832	0,386
1344	0,486
1590	0,531
1828	0,589
1075	0,661
2337	0,471

Durch 100 g Plazentagewebe geflossene Perfusatsmenge in ml

Diese Gerade veranschaulicht den Kaliumverlust von 100 g Plazentagewebe während der Perfusion mit 0,8%iger NaCl-Lösung. Auf der Ordinate sind die Kaliummengen in mMol aufgetragen, die 100 g Plazentagewebe an die Perfusionsflüssigkeit abgeben. Die Abszisse enthält die durch 100 g Plazentagewebe geflossene Perfusatsmenge in ml. Die Steigung der Geraden beträgt hier 0,33.

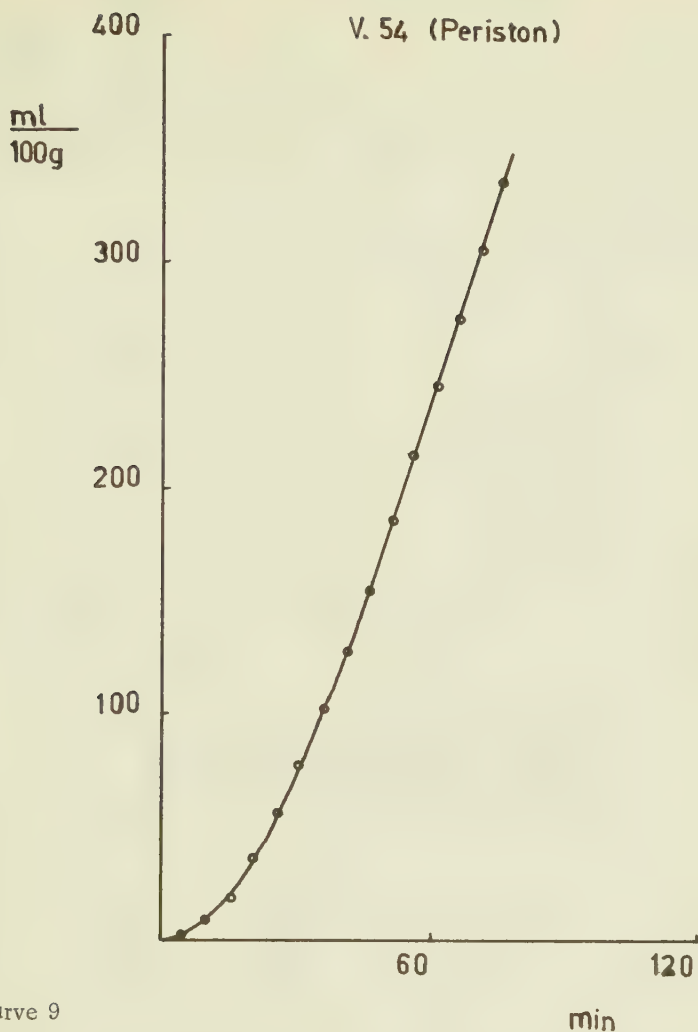


Kurve 8

Diese Kurve veranschaulicht die während der Perfusion mit Macrodex in das Interstitium der Plazenta und in das Plazentabad abgewanderte Macrodex-menge. Auf der Ordinate ist die durch 100 g Plazentagewebe geflossene Perfusatmenge in ml, auf der Abszisse die Perfusionszeit in Minuten aufgetragen.

Wertetabelle für Versuch 35

Zeit in Minuten	$\frac{\text{ml}}{100 \text{ g}}$
5	3,9
10	6,1
15	9,3
20	11,8
25	13,8
30	18,9
35	27,8
40	37,3
45	47,9
50	59,0
55	67,7
60	72,8
65	74,9
70	76,6
75	77,5
80	78,4
85	80,4
90	82,4

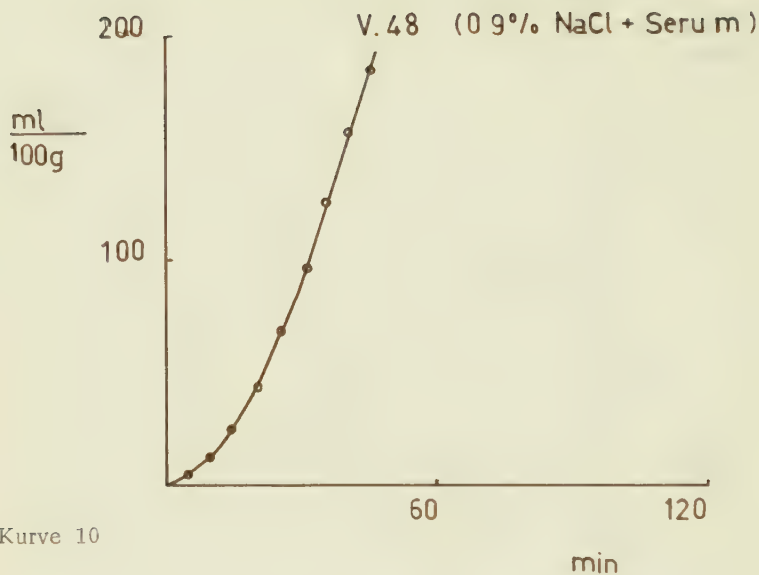


Kurve 9

Wertetabelle für Versuch 54

Zeit in Minuten	$\frac{\text{ml}}{100 \text{ g}}$
5	2,2
10	8,5
15	20,3
20	36,2
25	55,6
30	78,3
35	102,8
40	128,8
45	156,8
50	186,2
55	216,3
60	246,8
65	277,3
70	307,8
75	338,8

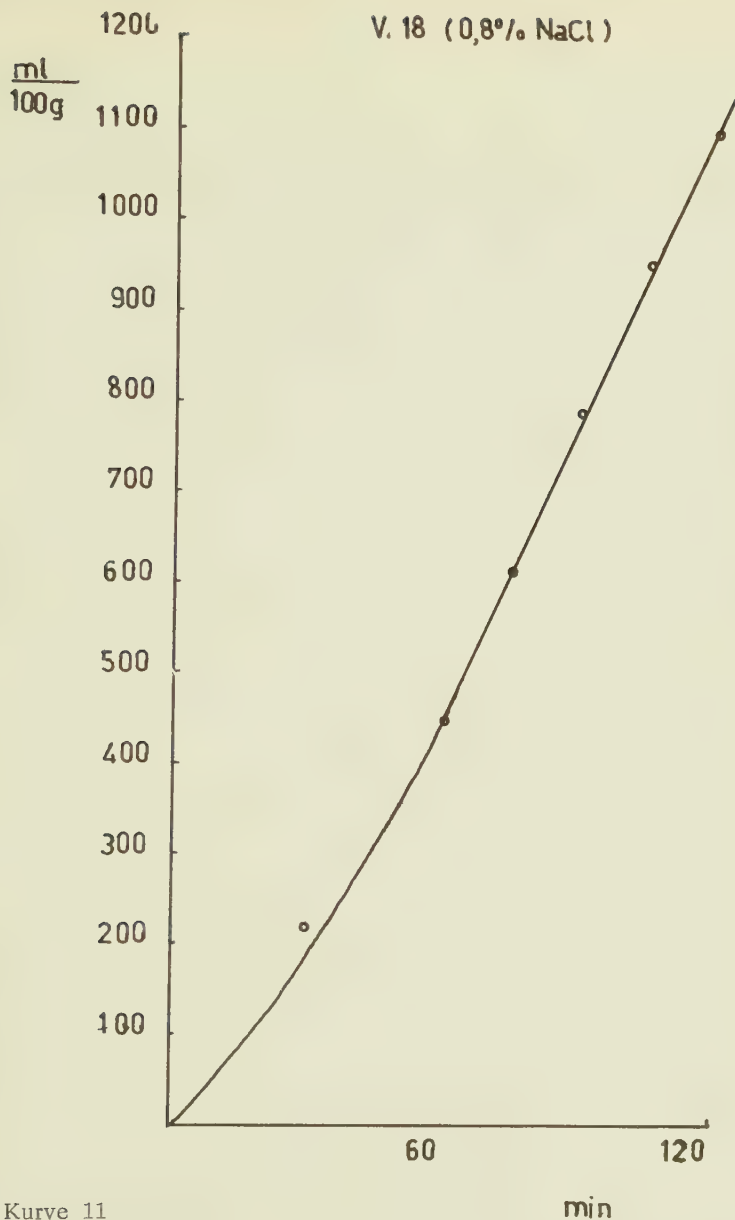
Diese Kurve veranschaulicht die während der Perfusion mit Periston in das Interstitium der Plazenta und in das Plazentabad abgewanderte Peristonmenge. Auf der Ordinate ist die durch 100 g Plazentagewebe geflossene Perfusatsmenge in ml, auf der Abszisse die Perfusionszeit in Minuten aufgetragen.



Diese Kurve veranschaulicht die während der Perfusion mit 0,9%iger NaCl-Lösung mit 7,7%igem Zusatz von Humanserum in das Interstitium der Plazenta und in das Plazentabad abgewanderte Menge an 0,9%iger NaCl-Lösung mit Serumzusatz. Auf der Ordinate ist die durch 100 g Plazentagewebe geflossene Perfusatmenge in ml, auf der Abszisse die Perfusionszeit in Minuten aufgetragen.

Wertertabelle für Versuch 48

Zeit in Minuten	$\frac{\text{ml}}{100\text{g}}$
5	5,1
10	13,3
15	26,1
20	45,4
25	68,7
30	96,4
35	126,7
40	156,9
45	185,9



Kurve 11

Wertetabelle für Versuch 18

Zeit in Minuten	$\frac{\text{ml}}{100 \text{ g}}$
30	218,4
60	452,3
75	618,2
90	795,8
105	961,0
120	1105,90

Diese Kurve veranschaulicht die während der Perfusion mit 0,8%iger NaCl-Lösung in das Interstitium der Plazenta und in das Plazentabad abgewanderte Menge an 0,8%iger NaCl-Lösung. Auf der Ordinate ist die durch 100 g Plazentagewebe geflossene Perfusatmenge aufgetragen (in ml), auf der Abszisse die Perfusionszeit in Minuten.

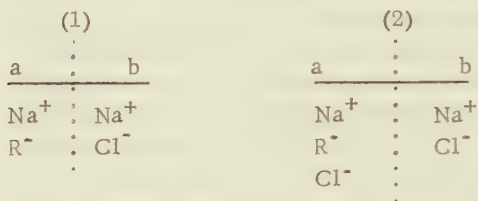
DISKUSSION

Alle von uns verwendeten Perfusionslösungen verursachen einen Kaliumverlust der Plazentazellen, welcher bei der Perfusion mit Macrodex den höchsten Wert erreicht, während er bei Periston und 0,9%iger NaCl-Lösung mit Serumzusatz geringere Werte aufweist. Am niedrigsten bleibt der Kaliumverlust der Plazentazellen, wenn man für die Durchströmung der Plazenta reine Elektrolytlösungen, wie 0,8%ige NaCl-Lösung oder Tyrodelösung verwendet. Hierbei fällt auf, daß die Perfusionslösungen, die kolloidal gelöste Bestandteile enthalten, gegenüber den reinen physiologischen Salzlösungen einen besonders hohen Kaliumverlust verursachen. Den Verlust an Kalium, den die Plazentazellen erleiden, muß man auf mehrere Ursachen zurückführen. Generell gilt, daß eine der Ursachen in der von uns angewandten Perfusionsmethode liegt. Die physiologischste Plazentaperfusion in vitro bleibt immer noch die Durchströmung des maternen und foetalen placentaren Gefäßbettes. Man kann aber, ohne die Plazenta zu schädigen, allein nur den maternen Anteil perfundieren. Schon RUNGE und HARTMANN (119) wiesen darauf hin, daß für die Funktion der Plazenta die Zirkulation im intervillösen Raum die größte Bedeutung besitzt. KYANK (78) bemerkte, daß die Ernährung der Plazenta durch das mütterliche Blut erfolgt und sich die Plazenta auch ohne den Foeten entwickeln kann. Die Versuche von Kyank ergaben, daß die Sauerstoffaufnahme von Zottengewebe in der Warburgapparatur geringere Werte aufwies, wenn die Zirkulation des mütterlichen Blutes im intervillösen Raum ausfiel und die reifen Zotten nur vom foetalen Blut versorgt wurden. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten CARTER, VELLIOS und HUBER (16), welche die Frage erörterten, ob die Ernährung der Zotten in der Hauptsache vom maternen oder foetalen Kreislauf aus erfolgt. Sie stellten fest, daß nach Absterben des Kindes oder bei Ausfall von Teilen des Nabelschnurkreislaufes durch Thrombosierung die betroffenen Zottengewebe lebensfähig blieben. Traten aber Störungen der Blutzirkulation auf der maternen Seite der Plazenta, also im intervillösen Raum auf, so daß der Kontakt der Zotten mit dem mütterlichen Blut unterblieb, dann kommt es zu einer histologisch nachweisbaren Schädigung der Plazentazellen. Zuerst sterben die Zellen des Syncytiums ab, es folgen die Cytotrophoblast- und schließlich die Stromazellen. Die syncytialen Zellen sind ausschließlich, die Cytotrophoblastzellen und die Stromazellen weitgehend in ihrer Lebensfähigkeit vom maternen Kreislauf abhängig. Bei dessen Ausfall vermag der foetale Kreislauf die Lebensfähigkeit der Zotten nur in einem gewissen Rahmen aufrechtzuerhalten, wenn sein Blut schon genügend mit Sauerstoff gesättigt ist. Demnach überschneiden sich in der Plazenta mütterlicher und kindlicher Kreislauf. Da dem maternen Kreislauf die Auf-

gabe zukommt, die Plazentazellen zu ernähren und mit Sauerstoff zu versorgen, müßte die Perfusion der Plazenta in vitro auch von ihrer materalen Seite aus erfolgen. Da man aber aus technischen Gründen in vitro die materalen Seite der Plazenta nicht durchströmen kann, so bleibt nur noch die Möglichkeit, den foetalen Plazentaranteil zu perfundieren. Bei dieser Methode bleibt eine Schädigung der Syncytiumzellen nicht aus, die sich auch auf die Cytotrophoblast- und Stromazellen auswirkt, wenn man voraussetzt, daß die drei Zellarten untereinander in inniger Wechselbeziehung stehen. Jede Zellart besitzt bestimmte Funktionen. So fällt dem Syncytium die Aufgabe der Resorption zu, was in dem Bürstensaum der Syncytiumzellen seinen morphologischen Ausdruck findet. Ob die dem foetalen Gefäßbett anliegenden Plazentazellen diese Aufgabe im gleichen Maße erfüllen können, erscheint zweifelhaft. Es erhebt sich die Frage, ob unter diesen Umständen eine Plazentaperfusion noch sinnvoll ist. Der Kaliumverlust der Gewebszellen während der Durchströmung stellt ein sehr empfindliches Kriterium der Zellschädigung dar. GOERKE, Mc KEAN und MARGOLIS (45) nahmen als Kriterium der Lebensfähigkeit den Glukoseverbrauch der Plazenta an. Sie perfundierten menschliche Plazenten mit einer Methode, deren Prinzip von der unsrigen kaum abweicht und fanden, daß der Glukoseverbrauch der Plazenta während der 12stündigen Perfusionszeit kaum abnahm. Nach einem ähnlichen Verfahren durchströmten TROEN und GORDON (145) isolierte menschliche Plazenten und führten die Citrat oxydation als Kriterium der Lebensfähigkeit der Plazenta an. Während der 8stündigen Perfusionszeit blieb die Oxydation von Citrat durch die Plazenta in vollem Umfang erhalten. Man kann demnach annehmen, daß sich die von uns angewandte Versuchstechnik für eine 2stündige Perfusion durchaus eignet. Eine weitere Ursache für den Kaliumverlust der Plazentazellen während der Durchströmung liegt an der Zusammensetzung unserer Perfusionsflüssigkeiten. Sie bilden für das menschliche Blut nur einen unvollkommenen Ersatz. Gleicht man die Ionenzusammensetzung einer Perfusionsflüssigkeit dem menschlichen Blut an, wie es bei der Tyrode geschieht, so ergibt sich nur ein sehr geringer Kaliumverlust. Dieser vergrößert sich aber, sobald man die Plazenta nur mit 0,8%iger NaCl-Lösung perfundiert. Hier verursacht das Fehlen bestimmter Ionen den gesteigerten Kaliumverlust. Wir wissen, daß für den geordneten Verlauf der Stoffwechselvorgänge in den Zellen ein Salzmilieu von genauer Zusammensetzung und bestimmter Konzentration unerläßlich ist. Andernfalls kommt es zu einem mehr oder weniger von der Norm abweichenden Verlauf der Lebensvorgänge. Das menschliche Blut enthält als makromolekularen Bestandteil bestimmte Eiweißkörper, die als Puffer fungieren und ein großes Wasserbindungsvermögen besitzen. Setzt man diese Eiweißkörper einer 0,9%igen NaCl-Lö-

sung in bestimmter Menge zu und benutzt diese Flüssigkeit zur Perfusion menschlicher Plazenten, so müßte man annehmen, daß der Kaliumverlust der Plazentazellen geringer als bei der Durchströmung mit 0,8%iger NaCl-Lösung ist. Das Gegenteil tritt aber ein, der Verlust an Kalium nimmt zu. Ähnlich verhält es sich, wenn man die Plazenta erst mit Tyrodelösung perfundiert und dann auf Macrodex, das kolloidal gelöste Bestandteile enthält und eine der Tyrodelösung gleiche ionale Zusammensetzung aufweist, umschaltet (Versuch 33). Bleiben bei der Perfusion mit Tyrodelösung die Kaliumverluste verhältnismäßig gering, so steigen sie während der Perfusion mit Macrodex sprunghaft an. Durchströmt man die Plazenta mit Periston, das 4% Polyvinylpyrrolidon in physiologischer Salzlösung enthält, so ergeben sich im Gegensatz zu den reinen Elektrolytlösungen gleichfalls hohe Kaliumverlustwerte. Wir schließen daraus, daß die makromolekularen Bestandteile der Perfusionslösungen den hohen Kaliumverlust der Gewebszellen verursachen. Die Untersuchungen von LUTZ (84) zeigten, daß die kolloidal gelösten Bestandteile in Blutersatzflüssigkeiten, wie Macrodex oder Periston, die physikalische Löslichkeit von Sauerstoff in besonderem Maße negativ beeinflussen. Die physikalische Löslichkeit des Sauerstoffs hängt ab vom Sauerstoffpartialdruck, der Temperatur und von den in der Lösung schon gelösten Stoffen. Folglich verringert sich bei der Durchströmung der Plazenta mit Perfusionsflüssigkeiten, die außer gelösten Salzen noch kolloidal gelöste Bestandteile enthalten, die Sauerstoffversorgung der Gewebszellen. Daraus resultiert eine Verschlechterung des Zellstoffwechsels, die sich am Anstieg des Kaliumverlustes der Zellen widerspiegelt. Da Macrodex die größte Menge an gelösten Makromolekülen enthält, findet sich dort das geringste Quantum an physikalisch gelöstem Sauerstoff. Deshalb beeinträchtigt Macrodex die Zellfunktion mehr als Periston, in dem sich nur 4% makromolekulare Bestandteile in Lösung befinden. Daher verursacht auch Macrodex einen höheren Kaliumverlust der Plazentazellen. Bei der Durchströmung mit Periston und 0,9%iger NaCl-Lösung mit 7,7% Serumzusatz findet sich ein gleich hoher Kaliumverlust der Zellen. Außer der herabgesetzten physikalischen Löslichkeit für Sauerstoff spielt bei der 0,9%igen NaCl-Lösung mit Serumzusatz das Fehlen lebenswichtiger Ionen bei der Beeinträchtigung der Zellfunktionen eine Rolle. Für die Abwanderung des Kaliums aus den Plazentazellen in die Perfusionsflüssigkeiten, die kolloidal gelöste Bestandteile enthalten, spielt die Einstellung des Donnan-Gleichgewichtes eine bedeutende Rolle. Zunächst möchten wir einige Erläuterungen zum Donnan-Gleichgewicht geben, die wir dem Buche von LEHNARTZ (80) entnommen haben. Dem Donnan-Gleichgewicht kommt für die Erklärung der Ionenverteilung zwischen intra- und extrazellulärem Raum eine besondere Be-

deutung zu. Die Kolloidteilchen liegen im allgemeinen als Kolloidelektrolyt, dem wir die Formel NaR geben wollen, vor. Er kann die Ionen Na^+ und R^- bilden. Trennt man den Kolloidelektrolyten durch eine Membran, die für das Kolloidion R^- nicht diffusibel ist, beispielsweise von einer Kochsalzlösung, so stellt sich ein besonderes Verteilungsgleichgewicht ein, das durch die verschiedene NaCl -Konzentration zu beiden Seiten der Membran seinen Ausdruck findet. Man bezeichnet dieses Gleichgewicht als "Donnan-Gleichgewicht".



Im obigen Schema bedeutet (1) den Zustand zu Beginn und (2) bedeutet den Zustand am Ende des Versuchs, während a und b die beiden Seiten der Membran bezeichnen. Zu beiden Seiten der Membran muß Elektroneutralität herrschen, Anionen und Kationen müssen in ihrer Anzahl gleich sein. Infolgedessen ist in (2) a $(\text{Na}^+_{\text{a}}) = (\text{R}^-_{\text{a}}) + (\text{Cl}^-_{\text{a}})$. Daraus ergibt sich, daß (Na^+_{a}) nicht gleich (Na^+_{b}) und (Cl^-_{a}) nicht gleich (Cl^-_{b}) sein kann. Wir erkennen, daß (NaCl_{a}) und (NaCl_{b}) ungleich sind. Für das Donnan-Gleichgewicht läßt sich nun theoretisch folgende Verhältnisgleichung ableiten und auch experimentell beweisen:

$$\frac{(\text{Na}_{\text{a}})}{(\text{Na}_{\text{b}})} = \frac{(\text{Cl}_{\text{b}})}{(\text{Cl}_{\text{a}})}.$$

Die Klammern bedeuten immer die Konzentrationen der betreffenden Ionen. Die Zellmembran trennt nun den intrazellulären Raum mit hoher Kaliumkonzentration vom extrazellulären Raum mit niedriger Kaliumkonzentration. Im extrazellulären Raum befindet sich die Perfusionsflüssigkeit, die als kolloidalen Bestandteil beispielsweise Macrodex gelöst enthält. Liegt nun das Macrodex als Kolloidelektrolyt von der Formel RH vor, dann kann es in die beiden Ionen R^- und H^+ dissoziieren. Das Kolloidion R^- vermag durch die Zellmembran nicht zu diffundieren. Erreicht die Konzentration der Kolloidionen, die unserem Falle als Anionen vorliegen, im extrazellulären Raum eine gewisse Höhe, so üben sie auf die Kationen des intrazellulär vorliegenden Elektrolyten, also auf die K^+ -Ionen eine starke Anziehungskraft aus, während die zu den K^+ -Ionen dazugehörigen Anionen, etwa die Cl^- -Ionen, abgestoßen werden. Es stellt sich daraufhin zwischen intra- und extrazellulärer Kaliumkonzentration

ein Verteilungsgleichgewicht, das Donnan-Gleichgewicht ein, was in unserem Falle seinen Ausdruck im Anstieg der extrazellulären Kaliumkonzentration findet. Man kann sich ableiten, daß infolge des Donnan-Gleichgewichtes mehr Kaliumionen in den extrazellulären Raum gelangen, je größer die dort vorhandene Zahl an Kolloidionen ist. Das erklärt auch, warum die Plazentazellen bei der Perfusion mit Macrodex mehr Kalium verlieren. Im Gegensatz zum Periston und zur 0,9%igen NaCl-Lösung mit Serumzusatz enthält es mehr gelöste kolloidale Bestandteile.

Es ist bekannt, daß sich physiologische Salzlösungen zur Auffüllung des Gefäßsystems nur wenig eignen, da sie keine wasserbindenden kolloidalen Bestandteile enthalten und daher schnell in das umgebende Gewebe abwandern, also nur für kurze Zeit im Gefäßsystem verweilen. Entsprechend liegen auch die Verhältnisse, wenn man das foetale plazentare Gefäßsystem mit physiologischen Salzlösungen perfundiert. Sie wandern schnell in das Gewebe und von dort in das Plazentabad ab. Betrachtet man die Menge des in das Gewebe und von dort in das Plazentabad abgewanderten Perfusates, so beobachtet man, daß diese Menge bei Perfusionsflüssigkeiten, die makromolekulare Bestandteile enthalten, weitaus geringer ist als bei reinen Salzlösungen. Die bei Perfusionen mit Macrodex in Gewebe und Bad abgewanderten Mengen weisen die niedrigsten Werte auf. Das hohe mittlere Molekulargewicht des Dextranmoleküls von 75 000, das große Wasserbindungsvermögen von 21,2 ml/g und der hohe kolloidosmotische Druck von 350 mm Wassersäule, der im menschlichen Plasma von 7% Eiweißgehalt nur 339 mm Wassersäule beträgt, erklären diese Tatsache. Die sich bei Macrodex ergebende S-Kurve, welche die Abwanderung einer bestimmten Menge dieser Perfusionsflüssigkeit in Gewebe und Plazentabad veranschaulicht, verdeutlicht uns in ihrem linearen Anstieg den Einstrom des Perfusates in das Plazentagewebe. Mit der Zunahme der Flüssigkeitsansammlung vergrößert sich die innere Spannung des Gewebes, also sein hydrostatischer Druck, der dem weiteren Flüssigkeitsaustritt aus der foetalen Strombahn entgegenwirkt. Dieser Moment wird von jenem Punkt an erreicht, an dem die S-Kurve einen zur Abszisse scheinbar parallelen Verlauf nimmt, aber noch einen sehr flachen Anstieg erkennen läßt. Dieser kaum merkliche Anstieg ist durch die Abwanderung der Perfusionsflüssigkeit in den "intervillösen Raum", also in das Tyrodebad bedingt. Die Abwanderung der Perfusionsflüssigkeit vom Gewebe in das Bad kommt so zustande, daß im "intervillösen Raum" kein Flüssigkeitsdruck herrscht, der dem Perfusionsdruck entgegenwirkt. Unter normalen Verhältnissen, wenn die Plazenta intrauterin gegenüber dem Foeten ihre Funktion erfüllen muß, herrscht im intervillösen Raum ein Druck von 70 bis 80 mm Hg (SNOECK, 130). Der

Perfusionsdruck wirkt in unserem Falle auch als Filtrationsdruck, der die Perfusionsflüssigkeit in den intervillösen Raum abpreßt. Auch reine Diffusionsvorgänge zwischen dem Perfusat und dem Tyrodebad, die ja nur durch die drei Schichten des Chorions getrennt sind, spielen eine Rolle. Das bisher Gesagte gilt auch für die übrigen verwendeten Perfusate. Im Gegensatz zu Macrodex erreicht bei Perfusionen mit Periston und 0,9%iger NaCl-Lösung mit 7,7%igem Serumzusatz die von der Strombahn in das Plazentagewebe und von dort in das Bad austretende Flüssigkeitsmenge höhere Werte in der gleichen Zeiteinheit. Als Ursache hierfür gilt, daß Polyvinylpyrrolidon durch die menschliche Plazenta diffundiert (POSNER, CORDICE und SCUDDER, 109). Polyvinylpyrrolidon permeiert auch in geringerer Menge die glomeruläre Membran der Hundeniere (SCHOLTAN, 127). Bei 0,9%iger NaCl-Lösung mit Serumzusatz muß die zum normalen Blut weitaus geringere Konzentration an Eiweißkörpern in Rechnung gestellt werden, wodurch das Wasserbindungsvermögen stark reduziert wird. Daß die Kurven bei Periston und NaCl-Serum-Lösung von einem bestimmten Zeitpunkt an keinen flacheren Anstieg, der das Austreten von Perfusionsflüssigkeit aus dem Gewebe in das Bad charakterisiert, annehmen, wie es bei Macrodex der Fall ist, beruht auf dem höheren Abstrom der genannten Perfusionsflüssigkeiten in das Tyrodebad. Bei Perfusion mit 0,8%iger NaCl-Lösung erreicht die von der placentaren foetalen Strombahn in Gewebe und Bad austretende Flüssigkeitsmenge gegenüber Periston und 0,9%iger NaCl-Serum-Lösung etwa doppelt so hohe Werte. Die Kurve stellt hier eine steil ansteigende Gerade dar, die uns einen fast kontinuierlichen Flüssigkeitsabstrom von der Strombahn in das Gewebe und von dort in das Bad deutlich macht. Das Fehlen wasserbindender makromolekularer Bestandteile, die das Perfusat im Bereich der Strombahn zu halten suchen, zeigt hier seine auffällige Wirkung.

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend gaben wir einen Abriß über die Entwicklung und Technik der Perfusion menschlicher Plazenten. Anschließend folgte eine kurze Betrachtung über den Sauerstoffverbrauch des menschlichen Plazentagewebes. Weiter gaben wir eine kleine Zusammenstellung der derzeitig bekannten Tatsachen über die Entwicklung, den Bau und den Feinbau sowie über die Physiologie der menschlichen Plazenta. Sodann erläuterten wir den Bau und die Arbeitsweise unserer Perfusionsapparatur sowie die von uns angewandte Versuchsmethodik. Unsere Untersuchungen ergaben, daß alle von uns verwendeten Perfusionsflüssigkeiten einen Kaliumverlust der Gewebszellen verursachen. So tritt bei Verwendung

von Perfusionslösungen, die kolloidal gelöste Bestandteile enthalten, im Gegensatz zu den reinen physiologischen Salzlösungen ein größerer Kaliumverlust der Plazentazellen auf, der seinen höchsten Wert bei der Perfusion mit Macrodex erreicht. Den Austritt des intrazellulären Kaliums in den extrazellulären Raum führten wir in unserer Diskussion auf mehrere Ursachen zurück. Infolge der technischen Unmöglichkeit, den für die Versorgung der Plazentazellen so wichtigen materalen Kreislauf zu durchströmen, ist man auf die Perfusion des foetalen Plazentaranteils angewiesen. Die Plazentazellen können aber vom foetalen placentaren Gefäßbett nicht in ausreichendem Maße versorgt werden, was sich auf ihren Stoffwechsel auswirkt und ein Absinken der intrazellulären Kaliumkonzentration zur Folge hat. Weiterhin führt die verminderte physikalische Löslichkeit von Sauerstoff in den Perfusionsflüssigkeiten mit kolloidal gelösten Bestandteilen zu einer Beeinträchtigung der Lebensfunktionen der Zelle und damit zu einem Kaliumverlust. Außerdem erfolgt durch das Donna-Gleichgewicht eine Konzentrationsänderung der intra- und extrazellulär vorhandenen Kaliumionen, so daß es bei der Perfusion mit Perfusionslösungen, die kolloidal gelöste Bestandteile enthalten, zu einem Anstieg der Kaliumionenkonzentration im extrazellulären Raum kommt. Ferner untersuchten wir die Abwanderung der Perfusionsflüssigkeiten in den intervillösen Raum und stellten dabei fest, daß reine Salzlösungen sehr schnell in das Intervillum und damit in das Tyrodebad der Plazenta abwanderten, während Periston und 0,9%ige NaCl-Lösung mit Serumzusatz eine geringere und Macrodex die kleinste Abwanderungsquote aufwiesen. Wir führten diese Ergebnisse darauf zurück, daß den reinen Salzlösungen die wasserbindenden kolloidalen Bestandteile fehlen, die 0,9%ige NaCl-Lösung mit Serumzusatz zu wenig wasserbindende Eiweißkörper enthält und die im Periston kolloidal gelösten Polyvinylpyrrolidon-Moleküle die Zellmembranen durchdringen und in das Tyrodebad abwandern können.

LITERATUR

1. Alamanni, V.: The vitamin C level of maternal blood, fetal blood, placental tissue and amniotic fluid after administration to the mother. *Orm. e Vit.* 15, 461 (1957)
2. Anselmino, K.: Über die Permeabilität der Plazenta. *Ztschr. f. Biol.* 80, 231 (1924)
3. Assali, N. S., Douglas, R. A., Baird, W. W., Nicholson, D. B. u. Sayemoto, R.: Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. *Am. J. Obst. a. Gyn.* 66, 248 (1953)
4. Athanassim, G.: Vitamin E exchange between placenta and fetus. *Klin. Wschr.* 24/25, 362 (1947)
5. Baur, H., Runge, H. u. Hartmann, H.: Zur Physiologie und Pharmakologie des Nabelschnurkreislaufes. *Arch. Gyn.* 136, 312-344 (1929)
6. Barnes, A. C.: Placental metabolism of Vitamin A. *Am. J. Obstet. a. Gyn.* 61, 368 (1951)
7. Becker, V.: Funktionelle Morphologie der Plazenta. *Arch. Gyn.* 198, 3 (1963)
8. Bedoya, J. M. u. Rodriguez, M.: Do placental gonadotropins reach the fetus? *Acta gynec.* 2, 499 (1951)
9. Bøe, F.: Studies on the vascularisation of the human placenta. *Acta Obst. Gyn. Scand.* 32, 1-92 (1953)
10. Bothwell, T. H., Pribella, W. F., Mebust, W. u. Finch, C. A.: Iron metabolism in the pregnant rabbit: Iron transport across the placenta. *Am. J. Physiol.* 193, 615 (1958)
11. Boyd, J. D.: Morphology and physiology of the uteroplacental circulation. In : Villee, C. A. *Gestation 132-194*. New York, The Josiah Macy Jr. Foundation, 1956
12. Brambell, F. W. R., Halliday, R., Brierley, J. u. Hemmings, W. A.: Transference of passive immunity from mother to young. *Lancet* 266, 964 (1954)
13. Browne, J. C., McClure u. Veall, N.: The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. *J. Obst. a. Gyn. Brit. Emp.* 60, 141-147 (1953)
14. Bruner, J. A.: Distribution of chorionic gonadotropin in mother and fetus in various stages of pregnancy. *J. Clin. Endocrinol.* 11, 360 (1951)

15. Campbell, J. E., Robajdek, E. S. u. Anthony, D. S.: The metabolism of actinium 227 and its daughters, thorium 227, radium 223, by rats. *Radiation research* 4, 294 (1956)
16. Carter, J. E., Vellios, F. u. Huber, C. P.: Circulatory factors governing the viability of the human placenta, bases on morphologic study. *Am. J. Clin. Path.* 40, 363-373 (1963)
17. Chesley, L. C., Alter, N. M. u. City, J.: Studies on surviving human placental tissue. 3. The toxicity of placental perfusates. *Am. J. Obst. a. Gyn.* 61, 1218-1231 (1951)
18. Chesley, L. C., Mc Faul, J. M. u. City, J.: Studies on surviving placental tissue. *Am. J. Obst. a. Gyn.* 58, 159-165 (1949)
19. Clementson, C. A. B.: The difference in birth weight of human twins. Twin blood studies. 3. Placental transfer of amino-acids. *J. Obst. a. Gyn. Brit. Emp.* 63, 15 (1956)
20. Cox, L. W. u. Chalmers, T. A.: The transfer of sodium across the human placenta determined by Na^{24} tracer-methods. *J. Obst. a. Gyn. Brit. Emp.* 60, 203 (1953)
21. Crawford, J. M.: Vascular anatomy of the human placenta. *Am. J. Obst. a. Gyn.* 84, 1543-1567 (1962)
22. Cregger, W. P. u. Steele, M. R.: Human fetomaternal passage of erythrocytes. *New England J. Med.* 256, 158 (1957)
23. Crepax, P.: Placental permeability to thyreotropic hormones and variations in thyreoid susceptibility to thyreotropic stimuli. *Boll. Soc. ital. biol. sper.* 24, 1206 (1948)
24. Dancis, J., Brenner, M. A. u. Money, W. L.: Some factors affecting the permeability of guinea-pig placenta. *Am. J. Obst. a. Gyn.* 84, 570-776 (1962)
25. Dancis, J., Money, W. L., Condon, G. P. u. Levitz, M.: The relative transfer of oestrogens and their glucuronides across the placenta in the guinea-pig. *J. Clin. Investigation* 37, 1373 (1958)
26. Dancis, J., North, J. u. Scheidan, P. B.: Effect of electrolyte disturbances in the pregnant rabbit on the fetus. *Am. J. Physiol.* 188, 535 (1957)
27. Davies, J.: Differential permeability of rabbit-placenta to varios sugars. *Am. J. Physiol.* 188, 21 (1957)
28. Davies, J. u. Lang, P. E.: Observations on the failure of insulin to pass from the fetus to the mother in the rabbit. *Am. J. Obst. a. Gyn.* 74, 514 (1957)

29. Dawson, R. F. u. Robson, J. M.: A technique for the perfusion of the foetal placental circulation. *Exp. Biol. Proc.* 43, 758-761 (1940)
30. Deciv, R. u. Alamanni, V.: The transplacental passage of vitamins A, E and D₂, administered intravenously to the mother. *Minerva ginec.* 8, 381 (1956)
31. Declerck, P.: Contribution á la cytophysiologie du placenta á terme. Les possibilités d'une survie d'une croissance in vitro du syncytiotrophoblaste. *Bull. de la Soc. Roy. Belge de Gyn. et Obst.* 26, 493 (1956)
32. Declerck, P.: Sécrétion d'oestrogènes par le syncytiotrophoblaste humain e culture. In: Snoeck, J.: *Le placenta humain* 515-525, Paris, Masson 1958
33. D'Silva, J. L. u. Harrison, R. J.: Distribution of radioactive potassium in uterus of pregnant rats and guinea-pigs. *J. Embryol. a. Exper. Morph.* 1, 1357 (1953)
34. Euler, U. S. v.: Action of adrenaline, acetylcholine and other substances on nervefree vessels (human placenta). *J. Physiol.* 33, 129-143 (1938)
35. Feaster, J. P., Hansard, S. L., Outler, J. C. u. Davies, G. K.: Placental transfer of calcium 45 in the rat. *J. Nutr.* 58, 399 (1956)
35. Flexner, L. B., Cowie, D. B., Hellmann, C. M., Wilde, W. S. u. Vosburgh, G. J.: The permeability of human placenta to sodium in normal and abnormal pregnancies, and the supply of sodium to the human fetus as determined with radioactive sodium. *Am. J. Obst. a. Gyn.* 55, 469-480 (1948)
37. Franken, H.: Beitrag zur Veranschaulichung von Struktur und Funktion der menschlichen Plazenta. *Zbl. Gyn.* 76, 729-745 (1954)
38. Friedmann, A., Oittle, A. u. Sachtleben, R.: Placental oxygen consumption in vitro. Total uptake as an index of placental function. *Am. J. Obst. a. Gyn.* 84, 561-569 (1962)
39. Friedmann, A. E. u. Sachtleben, R.: Placental oxygen consumption in vitro. *Am. J. Obst. a. Gyn.* 79, 1058-1069 (1960)
40. Frimberger, F.: Theorie und Technik der Blutkörperchensenkungsreaktion. In: Heilmeyer, H.: *Handbuch der gesamten Hämatologie*, Band 2, Teil 2, 187-211. Berlin-München, Urban & Schwarzenberg 1960
41. Fris, T. u. Hall, T.: Studies on the passage of radioactive thyroxine and iodide through rabbit-placenta. *Acta endocrinol.* 24, 411 (1957)
42. Gerłoczy, F., Bencze, B., Szénázy, J. u. Kuncz, D.: Examination of vitamin E barrier of the placenta. *Experientia* 7, 427 (1951)

43. Gey, G. O., Seegar, G. E. u. Hellmann, L. M.: Production of gonadotrophic substance (prolan) by placental cells in tissue culture. *Science* 88, 306 (1938)
44. Ghilain, A. u. Debois, G.: Der Sauerstoffverbrauch der menschlichen Plazenta in vitro. *Soc. Roy. Belge de Gyn. et d'Obst.* 31, 409 (1961)
45. Goerke, J. R., McKean, C. M. u. Margolis, A. J.: Untersuchungen über die isolierte durchströmte menschliche Plazenta. *Am. J. Obst. a. Gyn.* 81, 1516-1522 (1961)
46. Goldwater, W. H. u. Stetten, D. J. R.: Fetal metabolism. *J. Biol. Chem.* 169, 723 (1947)
47. Gözsy, B. u. Kátó, L.: Investigations into the mechanism of dextran-induced edema in rats. *Canad. Biochem. Physiol.* 41, 1855-1863 (1963)
48. Greenstein, J. P.: *Biochemistry of cancer*. New York 1954
49. Grosser, O., bearbeitet von Ortmann, R.: *Grundriß der Entwicklungsgeschichte des Menschen*. Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer 1959
50. Grumbach, M. M. u. Werner, S. C.: Transfer of thyreoid hormone across the human placenta at term. *J. Clin. Endocrinol. a. Metab.* 16, 1392 (1956)
51. Guidice, A. u. Manca, F.: Resistance to hydrostatic pressure on the fetal vessels in the human placenta in varios conditions. *Quad. Clin. ostet. e ginec.* 11, 295 (1956)
52. Hagermann, D. D. u. Villee, C. A.: Transport of fructose by human placenta. *J. Clin. Invest.* 31, 911 (1952)
53. Hagermann, D. D. u. Villee, C. A.: Transport functions of the placenta. *Physiol. Rev. Wash.* 40, 313-330 (1960)
54. Hall, P. F. u. Myant, N. B.: Passage of exogenous thyroxine and of iodide between mother and fetus in pregnant rabbits. *J. Physiol.* 133, 181 (1956)
55. Hamburger, C.: Studies of gonadotrophic hormones from hypophysis and chorionic tissue, with special reference to their differences. *Acta Path. a. Microbiol. Scand.* 17, 1 (1933)
56. Hamil, B., Munks, B., Moyer, E. Z., Kancher, M. u. Williams, H. H.: Vitamin C in the blood and urine of the newborn and in the cord and maternal blood. *Am. J. Dis. Child.* 74, 1417 (1947)
57. Hamilton, W. J. u. Boyd, J. D.: Observations on the human placenta. *Proc. Roy. Soc. Med. London* 44, 489-496 (1951)

58. Haselhorst, G.: Über den Blutdruck in den Nabelschnurgefäßen, die Ausschaltung des Nabelschnur- und Plazentarkreislaufes nach der Geburt des Kindes und über den Blutstillungsmechanismus.
Zschr. Geb. Gyn. 95, 400-426 (1929)
59. Haselhorst, G. u. Stromberger, K.: Über den Gasgehalt des Nabelschnurblutes vor und nach der Geburt des Kindes und über den Gasaustausch in der Plazenta.
Zschr. Geb. Gyn. 98, 49-78 (1930)
60. Haskins, A. u. Sviva, K. U.: The placental transfer of progesterone $4C^{14}$ in human term pregnancy. *Am. J. Obst. a. Gyn.* 79, 674-679 (1960)
61. Hellmann, L. M., Flexner, L. B., Wilde, W. S., Vosburgh, G. J. u. Proctor, G. K.: The permeability of human placenta to water and the supply of water to the human fetus as determined with deuterium oxide. *Am. J. Obst. a. Gyn.* 56, 861-868 (1948)
62. Hellmann, L. J., Tricomi, V. u. Gupta, O.: Pressures in the human amniotic fluid and intervillous space.
Am. J. Obst. a. Gyn. 74, 1018 (1957)
63. Hirvonen, L. u. Lybeck, H.: Permeability of guinea-pig placenta to thyroxine. *Acta Physiol. Scand.* 36, 17 (1956)
64. Holmberg, N. G., Kaplan, B., Karvonen, N. J., Lind, J. u. Malm, M.: Permeability of human placenta to glucose, fructose and xylose. *Acta Physiol. Scand.* 36, 291 (1956)
65. Huggett, A. S. G.: The transport of lipins and carbohydrates across the placenta. *Quant. Biol.* 19, 82 (1954)
66. Jönén, P.: Experimentelle Untersuchungen über die Kapazität des intervillösen Raumes der menschlichen Plazenta.
Arch. Gyn. 129, 610 (1927)
67. József, F., József, B. u. Daneshazy, M.: The use of dextran and polyvinylpyrrolidone in obstetrics.
Orvosi Hetilap 97, 218 (1956)
68. Karvonen, M. J., Laamanen, A. u. Riihå, N.: Lack of effect of oxygen tension on permeability of guinea-pig placenta to D-xylose and sorbose. *Acta Physiol. Scand.* 36, 245 (1956)
69. Kayser, H. W.: Die Permeabilität der Plazenta für P^{32} , zugleich ein Beitrag zur Frage der Blutdurchströmung des intervillösen Raumes.
Arch. Gyn. 184, 385 (1954)
70. Kayser, H. W.: Experiments with phosphorus-32 on the phosphorus uptake in the human placenta.
Arch. Gyn. 186, 180 (1955)

71. Kayser, H. W.: Studies with radioactive phosphorus on the circulation in the human placenta. *Acta Gynec. Madrid* 6, 299 (1955)
72. Killian, H. u. Weese, H.: *Die Narkose*. Stuttgart, Thieme 1954
73. Korpáßy, B.: Role of hormonal factors in the formation of abnormalities of thyroid gland of babies.
Orvosok Lopja Nepegeszsegügy 3, 225 (1947)
74. Krzystoporski, S.: The role of the placenta in the metabolism of the proteins of the fetus. *Gynäkologia Polska* 20, 484 (1949)
75. Kuhn, W.: Physikalisch-chemische Grundlagen biologischer Vorgänge. In: Flaschenträger, B. u. Lehnartz, H.: *Physiologische Chemie* 1, 8-183. Berlin, Göttingen, Heidelberg. Springer 1951
76. Küstner, H. u. Siedentopf, H.: Untersuchungen über die Biologie und Pharmakologie der Plazenta.
1. Die Technik der Durchblutung der überlebenden Plazenta.
Arch. Gyn. 136, 1-11 (1929)
77. Küstner, H. u. Siedentopf, H.: Untersuchungen über die Biologie und Pharmakologie der Plazenta.
2. Der Sauerstoffverbrauch der menschlichen Plazenta.
Arch. Gyn. 138, 131-147 (1929)
78. Kyank, H.: Die Sauerstoffatmung der Plazenta in vitro bei intrauterinem Fruchttod. *Zbl. für Gyn.* 76, 9-14 (1954)
79. Laurell, C.: Studies on the transportation and metabolism of iron in the body, with special reference to the iron-binding component in human placenta.
Acta Physiol. Scand. 14, 129 (1947)
80. Lehnartz, E.: *Einführung in die chemische Physiologie des Menschen*. Berlin, Springer 1959
81. Lemtin, S.: Über die Architektur des Zottengefäßapparates der menschlichen Plazenta. *Anat. Anz.* 102, 106-133 (1955)
82. Logothetopoulos, J. u. Scot, R. F.: Active iodide transport across the placenta of the guinea-pig, rabbit and rat.
J. Physiol. 132, 365 (1956)
83. Lust, J. E., Hagermann, D. D. u. Villee, C. A.: The transport of riboflavin by human placenta. *J. Clin. Invest.* 33, 38 (1954)
84. Lutz, H.: Die Sauerstoffbindung unter Verwendung von Blutersatzmitteln. *Anästhesist* 13, 4, 136-138 (1964)
85. Lybeck, H. u. Hirvonen, L.: Permeability of guinea-pig placenta to radioactive iodine and thyroxine injected into the fetus.
Am. Med. Exper. et Biol. Fennae 34, 129 (1956)

86. Lybeck, H.: On the permeability of guinea-pig placenta for triiodothyronine. *Acta Physiol. Scand.* 37, 215 (1956)
87. Martius, H.: *Lehrbuch der Geburtshilfe*. Stuttgart, Thieme 1959
88. Mathes, M.: Bluttransfusion und Blutersatz. In: Heilmeyer, H.: *Handbuch der gesamten Hämatologie*, 3. Band 1. Teil 149-209. Berlin und München, Urban & Schwarzenberg, 1962
89. Mayant, N. B.: Passage of thyroxine and triiodothyronine from mother to fetus in pregnant women. *Clin. Sci. London* 17, 75 (1958)
90. Mayant, N. B.: The passage of thyroxine and triiodothyronine from mother to fetus in rabbits with a note on the concentration of proteinbound iodine in fetal serum. *J. Physiol.* 142, 329 (1958)
91. McBrowne, J. C. u. Veall, N.: The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 60, 141-147 (1953)
92. McCarthy, E. F.: The osmotic pressure in human fetal and maternal sera. *J. Physiol.* 104, 443 (1946)
93. McClure Browne, J. C.: Utero-placental circulation. Cold Spring Harbor Symposia, *Quant. Biol.* 19, 60-70 (1954)
94. McKeown, T. u. Record, R. G.: The influence of placental size on fetal growth in man, with a special reference to multiple pregnancy. *J. Endocrinol.* 9, 418 (1953)
95. McKeown, T. u. Record, R. G.: The influence of placental size on fetal growth according to sex and order of birth. *J. Endocrinol.* 10, 73 (1953)
96. Mengert, W. F., Rights, C. S., Bates, C., Reid, A. F., Wolf, G. R. u. Nabors, G. C.: Placental transmission of erythrocytes. *Am. J. Obst. a. Gyn.* 69, 678 (1955)
97. Migeon, C. J., Prystowsky, H., Grumbach, M. M. u. Byron, M. C.: Placental passage of 17-hydroxycorticosteroids. Comparison of the levels in maternal and fetal plasma and effect of ACTH and hydrocortisone administration. *J. Clin. Invest.* 35, 488 (1956)
98. Möller, K. O.: *Pharmakologie als Grundlage einer Pharmakotherapie*. Basel, Karger (1961)
99. Naeslund, J.: Placental permeability with radioactive isotopes of phosphorus and iron. *Acta obst. et gyn. Scand.* 30, 231 (1951)
100. Nataf, B., Sfez, M., Michel, R. u. Roche, J.: The role of the placenta in regulating iodide and thyroid hormone exchanges between the mother and the fetus in rats. *Bull. Soc. Clin. biol.* 39, 233 (1957)

101. Neuweiler, W.: The intrauterine flavin nutrition of the fetus.
Intern. Zschr. Vitaminforsch. 18, 74 (1946)
102. Neuweiler, W.: Placental interchange.
Schweiz. med. Wschr. 78, 53 (1948)
103. Nyberg, R. u. Westin, B.: Der Einfluß der Sauerstoffspannung und einiger Pharmaka auf die Gefäße der menschlichen Plazenta.
Acta Physiol. Scand. 39, 216-227 (1957)
104. Oehlert, G., Mohrmann, J.E. u. Michel, C.F.: Untersuchungen zur Plazentapassage fetaler Blutelemente.
Zbl. Gyn. 82, 1544-1551 (1960)
105. Panigel, M.: Placental perfusion experiments. (Symp.)
Am. J. Obst. a. Gyn. 84, 1664-1683 (1962)
106. Paul, W.M., Enns, T., Reynolds, S.R.M. u. Chinard, F.P.: Sites of water-exchange between the maternal system and the amniotic fluid of rabbits. J. Clin. Invest. 35, 634 (1956)
107. Piccioni, V. u. Piccioni, M.: Vitamin A during pregnancy and lactation.
1. Influence of loading doses of vitamin A on the mother and passage of vitamin A through the placenta and through suckling.
Acta vitaminol. Milano 1, 27 (1947)
108. Pickert, H.: Über Austauschvorgänge zwischen intra- und extravasalem Raum. (Im Hinblick auf das Dextranverhalten als Beispiel für die Dynamik großmolekularer Stoffe).
Anästh. 8, 42-45 (1959)
109. Posner, A.C., Cordice, J.W.V. u. Scudder, J.: Effect of polyvinylpyrrolidone in obstetrical cases.
Surg. Gyn. and Obst. 96, 581 (1953)
110. Postel, S.: Placental transfer of perchlorate and triiodothyronine in the guinea-pig. Endocrinol. 60, 53 (1957)
111. Quadbeck, G.: Der Sauerstofftransport durch biologische Membranen.
Die Medizinische 37, 1685-1689 (1949)
- 112.: Ramsay, E.M.: Distribution of arteries and veins in the mammalian placenta. In: Villee, C.A.: Gestation 229-251. New York, The Josiah Macy Jr. Foundation, 1956
113. Rech, W.: Untersuchungen über den Eigenstoffwechsel der menschlichen Plazenta. Zschr. f. Biol. 80, 231-238 (1924)
114. Rech, W.: Untersuchungen über den physiologischen Verschuß der Nabelschnurarterien. Zschr. f. Biol. 82, 487-512 (1925)
115. Reynolds, S.R.M.: Hemodynamic characteristics of the fetal circulation. Am. J. Obst. a. Gyn. 68, 69-80 (1954)

116. Roby, C. C., Ober, W. u. Drorbaugh, J. E.: Pregnanediol excretion in the urine of newborn male infants.
Pediatrics 17, 877 (1956)
117. Rossa, P.: Insulin exchange between mother and fetus.
Acta clin. Belg. 4, 169 (1949)
118. Runge, H., Baur, M. u. Hartmann, H.: Zur Physiologie und Pharmakologie des Nabelschnurkreislaufes.
Arch. Gyn. 134, 626-642 (1928)
119. Runge, H. u. Hartmann, H.: Untersuchungen über die Durchlässigkeit der menschlichen Plazenta für Glucose.
Zschr. f. Geb. u. Gyn. 96, 324-331 (1929)
120. Sandkühler, S.: Die Blutkörperchensenkung. In: Heilmeyer, H.: Handbuch der gesamten Hämatologie, 2. Band, 2. Teil, 465-488 München u. Berlin, Urban & Schwarzenberg, 1959
121. Schlossmann, H.: Beiträge zur Biologie der Plazenta.
3. Die Durchlässigkeit der Plazenta für Adrenalin.
Arch. exper. Path. u. Pharm. 166, 74-80 (1932)
122. Schlossmann, H.: Beiträge zur Biologie der Plazenta.
4. Über die Durchlässigkeit der Plazenta für Aminosäuren.
Arch. exper. Path. u. Pharm. 166, 81-84 (1935)
123. Schmitt, W.: Untersuchungen zur Physiologie der Plazentargefäße.
Zschr. Biol. 75, 19-48 (1922)
124. Schmitt, W.: Über den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Gefäße der menschlichen Plazenta.
Zschr. Biol. 79, 45-76 (1923)
125. Schmitt, W.: Über die Blutbewegung in Plazenta und Nabelstrang.
Rhythmische Spontankontraktionen der Plazentargefäße.
Zbl. Gyn. 53, 1282-1292 (1929)
126. Schneider, M.: Physiologie des Menschen.
Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer (1964)
127. Scholtan, W.: Beziehungen zwischen der Größe von Polyvinylpyrrolidonmolekülen und ihrer Permeabilität durch die Glomerulummembranen der Niere.
Z. ges. exper. Med. 130, 556 (1959)
128. Siebert, G. u. Stark, G.: Intrazelluläre Verteilung von Choriongonadotropin in der Plazenta des Menschen.
Klin. Wschr. 32, 732 (1954)
129. Slobody, L. B., Willner, M. M. u. Mestern, J.: Comparison of vitamin B₁ levels in mothers and their newborn infants.
Am. J. Dis. Child. 77, 736 (1949)

130. Snoeck, J.: Die Physiologie der Plazenta.
Triangel 4, 178-188 (1962)
131. Söderhjelm, L.: Fat-absorption studies.
4. The passage of polyunsaturated fatty acids through the placenta.
Acta soc. med. Upsaliensis 58, 239 (1953)
132. Spanner, R.: Mütterlicher und kindlicher Kreislauf der menschlichen Plazenta und seine Strombahnen.
Zschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. 105, 163-242 (1935)
133. Stegmann, H. u. Cloeren, S.: Permeability of placenta to vitamin A.
Arzneimittelforsch. 6, 678 (1958)
134. Stewart, H. L.: Hormone secretion by human placenta grown in eyes of rabbits.
Am. J. Obst. a. Gyn. 61, 990 (1951)
135. Stewart, H. L., Sano, E. u. Montgomery, T. L.: Hormone secretion by human placenta grown in tissue culture.
J. Clin. Endocrin. 8, 175 (1948)
136. Stieve: Die Entwicklung und der Bau der menschlichen Plazenta.
2. Zotten, Zottenraumgitter und Gefäße in der zweiten Schwangerschaftshälfte.
Zschr. mikr.-anat. Forsch. 50, 120 (1941)
137. Strannfjord, J. V. u. Quaife, M. L.: Vitamin E levels in maternal and fetal blood-plasma.
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 61, 369 (1946)
138. Strauss, F.: Bau und Funktion der menschlichen Plazenta.
Fortschr. Geb. Gyn. 17, 3-29 (1964)
139. Strauss, F., Berger, M., Novick, O. u. Budliger, H.: Neuere Forschungsergebnisse über die menschliche Plazenta.
Fortschr. Geb. Gyn. 17, Basel, Karger (1964)
140. Telford, W.: Prophylactic value of antioxydants and related compounds in prenatal anoxia.
Biol. neonat. 5, 379-389 (1963)
141. Ten Berge, T. S.: The blood stream in the placental villi.
Nederland. Tijdschr. Geneesk. 99, 2371 (1955)
142. Thomas, J. A. u. Varangot, J.: Survival of aseptically perfused human placenta.
Compt. rend. Acad. D. sc. 228, 132 (1949)
143. Thompson, T. E. u. McKernan, W. M.: An electrophoretic investigation of interactions between bovine-plasma albumin and charged dextran-derivatives.
Biochem. J. 81, 12-23 (1961)
144. Thomsen, K. u. Schniewind, H.: Methodik und Ergebnisse der Perfusion normaler und übertragener menschlicher Plazenten.
Arch. Gyn. 195, 463-467 (1961)

145. Troen, P. u. Gordon, E. E.: Untersuchungen über die menschliche Plazenta mit Hilfe der Perfusion.
Am. J. Obst. a. Gyn. 1516-1522 80 (1960)
146. Ueda, K.: Pharmacological investigation of blood-vessels of the human placenta.
1. On the existence of vascular nerve in blood-vessels of the human placenta. Jap. J. Obst. a. Gyn. 14, 225-232 (1931)
147. Villee, C. A.: Der Sauerstoffverbrauch des menschlichen Feten.
Symp. of Quant. Biol. 19, 150 (1954)
148. Villee, C. A.: The metabolism of human placenta in vitro.
J. biol. Chem. 205, 113-123 (1953)
149. Vogel, H. R. u. Fischer, W. M.: Untersuchungen zum Gasaustausch in der menschlichen Plazenta. Pflügers Arch. 281, 89 (1964)
150. Wassermann, R. H., Comor, C. L., Nold, M. M. u. Lengemann, F. W.: Placental tranfer of calcium and strontium in the rat and rabbit.
Am. J. Physiol. 189, 191 (1957)
151. Widdas, F. W.: Inability by diffusion to account for placental glucose transfer in the sheep and consideration of the kinetics of a possible carrier transfer. J. Physiol. 118, 239-263 (1952)
152. Wiener, A. S. u. Berlin, R. B.: Permeability of the human placenta to isoantibodies. Rev. Rémat. 2, 260 (1947)
153. Wiener, A. S. u. Sonn, E. B.: Permeability of human placenta to isoantibodies. J. Lab. and Clin. Med. 31, 1020 (1946)
154. Wilde, W. S., Cowie, D. B. u. Flexner, L. B.: Permeability of the placenta of guinea-pig to inorganic phosphate and its relation to fetal growth. Am. J. Physiol. 147, 360 (1946)
155. Wilkin, P.: Studies on the vascularisation of the human placenta. Acta Obst. Gyn. Scand. 32, 1-92 (1953)
156. Wilkin, P.: Morphogénèse. In: Snoeck, J.: Le Placenta Humain, 23-70. Paris, Masson, 1958
157. Wislocki, G. B. u. Dempsey, E. W.: Electron-mikroskopy of the human placenta. Anat. Rec. 123, 133-168 (1955)
158. Woolever, C. A., Goldfien, A. u. Page, E. W.: Studies of the isolated perfused placenta. Am. J. Obst. a. Gyn. 89, 1137 (1961)
159. Zander, J., Münstermann, A. M. u. Runnebaum, B.: Nachweis von 6 neuen Steroiden im Plasma von menschlichem Plazentarblut (Nabelschnurblut). Klin. Wschr. 40, 436 (1962)
160. Zipursky, A., Hull, A., White, F. D. u. Israels, L. G.: Foetale Erythrocyten im Kreislauf der Mutter. Lancet Nr. 7070, 451 (1959)

Herrn Prof. Dr. K. Thomsen sei für die Überlassung des Themas recht herzlich gedankt. Gleichen Dank schulde ich auch Herrn Priv. Doz. Dr. G.H. Rathgen für seine wohlgemeinten Ratschläge.

LEBENSLAUF

Als Sohn des Kaufmanns Helmut Bauer und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Krahner wurde ich, Gernot Bauer, am 27. 5. 1939 in Aschersleben Kreis Bernburg geboren. Mein christliches Bekenntnis ist evangelisch. Ende 1939 wurde mein Vater zur Wehrmacht eingezogen und kehrte im Sommer 1945 aus dem Kriege nach Aschersleben zurück. Im Sommer 1946 siedelten wir nach Brandenburg (Havel) über, da mein Vater dort die Position eines Geschäftsführers in einem Warenhause erhielt. In Brandenburg besuchte ich 8 Jahre die Grundschule und 2 Jahre die Oberschule. Im August 1955 siedelten wir nach Alzey (Rheinhausen) über, da sich meinem Vater dort die Gelegenheit bot, ein eigenes Geschäft zu gründen. Hier besuchte ich von der Obersekunda ab bis zum Abitur die naturwissenschaftliche Abteilung des Staatlichen Gymnasiums. Im Frühjahr 1958 bestand ich an dieser Schule erfolgreich mein Abitur. Im Sommer des gleichen Jahres immatrikulierte ich mich an der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz und begann dort mein Medizinstudium. Im Frühjahr 1959 bestand ich an dieser Universität das Vorphysikum und im Frühjahr 1961 das Physikum. Bis zum erfolgreich bestandenen Medizinischen Staatsexamen im Jahre 1965 blieb ich der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz treu. Nach Vollendung meiner Doktorarbeit beabsichtige ich nun, am Sanatorium für Innere Krankheiten in Manderscheid Kreis Wittlich einen Teil meiner Medizinalassistentenzeit abzudienen.

